Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 64 del 18 marzo 1993 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale - Gruppo I (70%)

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA Roma - Giovedì, 18 marzo 1993 SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 27

DECRETO LEGISLATIVO 4 febbraio 1993, n. **64.**

Attuazione della direttiva 88/344/CEE in materia di solventi da estrazione impiegati nella preparazione dei prodotti alimentari e dei loro ingredienti.

DECRETO LEGISLATIVO 4 febbraio 1993, n. **65.**

Attuazione della direttiva 89/437/CEE concernente i problemi igienici e sanitari relativi alla produzione ed immissione sul mercato degli ovoprodotti.

DECRETO LEGISLATIVO 4 febbraio 1993, n. **66.**

Attuazione delle direttive 90/677/CEE e 92/18/CEE in materia di medicinali veterinari e disposizioni complementari per i medicinali veterinari ad azione immunologica.

SOMMARIO

LEGGI, DECRETI E ORDINANZE PRESIDENZIALI

DECRETO LEGISLATIVO 4 febbraio 1993, n. **64**.

Attuazione della direttiva 88/344/CEE in materia di solventi da estrazione impiegati nella preparazione dei prodotti alimentari e dei loro ingredienti.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Visto l'art. 49 della legge 19 febbraio 1992, n. 142, recante delega al Governo per l'attuazione della direttiva 88/344 CEE del Consiglio del 13 giugno 1988 concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti i solventi da estrazione impiegati nella preparazione dei prodotti alimentari e dei loro ingredienti;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 10 dicembre 1992;

Acquisiti i pareri delle competenti commissioni parlamentari della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 29 gennaio 1993;

Sulla proposta dei Ministri per il coordinamento delle politiche comunitarie, della sanità, dell'agricoltura e delle foreste e dell'industria, del commercio e dell'artigianato, di concerto con i Ministri degli affari esteri, di grazia e giustizia e del tesoro:

EMANA

il seguente decreto legislativo:

Art. 1.

Campo d'applicazione

1. Il presente decreto disciplina i solventi di estrazione impiegati o destinati ad essere impiegati nella preparazione dei prodotti alimentari o dei loro ingredienti.

2. Il presente decreto non si applica ai solventi di estrazione impiegati per la produzione di additivi alimentari, di vitamine e di altri additivi nutritivi, a meno che tali additivi alimentari, vitamine e altri additivi nutritivi figurino nell'allegato 1, parti II e III.

3. L'uso di additivi alimentari, di vitamine e di altri additivi nutritivi non deve comportare nei prodotti alimentari residui di solventi di estrazione in quantità pericolose per la salute umana.

Art. 2.

Definizioni

1. Per solvente si intende qualsiasi sostanza idonea a dissolvere un prodotto alimentare o un qualsiasi componente di un prodotto alimentare, ivi compresi gli agenti contaminanti presenti nel prodotto alimentare.

2. Per solvente di estrazione si intende un solvente impiegato nel corso di un procedimento di estrazione durante la fase di lavorazione delle materie prime o dei prodotti alimentari, dei componenti o degli ingredienti dei prodotti alimentari medesimi il quale, anche se è rimosso, può comportare la presenza, non intenzionale ma inevitabile tecnicamente, di residui o di derivati nel prodotto alimentare o nell'ingrediente.

Art. 3.

Solventi di estrazione

1. Possono essere impiegati, quali solventi di estrazione nella fabbricazione dei prodotti alimentari e dei loro ingredienti, le sostanze indicate all'allegato 1, alle condizioni precisate nell'allegato stesso.

2. Possono essere impiegati, altresì, quali solventi di estrazione nella fabbricazione dei prodotti alimentari o dei loro ingredienti, l'acqua, con eventuale aggiunta di sostanze che ne modificano l'acidità o l'alcalinità, e le altre sostanze alimentari che posseggono proprietà solventi.

Art. 4.

Requisiti generali di purezza

1. I solventi di estrazione non devono contenere:

a) elementi o sostanze in quantità tossicologicamente pericolose per la salute umana;

b) piombo ed arsenico in quantità superiore ad 1 mg/kg.

Art. 5.

Etichettatura

1. I solventi di estrazione devono riportare sull'imballaggio, sul recipiente o in etichetta, le seguenti indicazioni:

a) la denominazione di vendita indicata conformemente all'allegato 1;

b) una menzione chiara che indichi l'idoneità della sostanza ad essere impiegata per l'estrazione dei prodotti alimentari o dei loro ingredienti;

c) una menzione che consenta di identificare il lotto;

d) il nome o la ragione sociale o il marchio depositato e la sede del fabbricante o del confezionatore o di un venditore del prodotto stabilito all'interno delle Comunità europee;

e) la quantità espressa in unità di volume;

f) le condizioni particolari di conservazione o di impiego, qualora necessarie.

2. Le indicazioni di cui al comma 1, lettere *c)*, *d)*, *e)* ed *f)*, possono figurare soltanto sui documenti commerciali relativi al lotto, che devono accompagnare o precedere la spedizione.

3. Sono fatte salve le disposizioni in materia di metrologia e in materia di classificazione, di condizionamento e di etichettatura delle sostanze e dei preparati pericolosi.

4. Le indicazioni di cui al comma 1 devono essere riportate in lingua italiana; dette indicazioni possono essere fornite in più lingue.

5. Le indicazioni devono essere facilmente visibili, chiaramente leggibili ed indelebili.

Art. 6.

Solventi destinati ad altri Paesi

1. Le disposizioni del presente decreto non si applicano ai solventi destinati agli altri Paesi nonché a quelli utilizzati nella produzione di alimenti destinati ad altri Paesi.

2. L'utilizzazione dei solventi di cui al comma 1 è subordinata all'obbligo della comunicazione preventiva all'autorità sanitaria competente per territorio.

3. È altresì subordinata all'obbligo della comunicazione preventiva all'autorità sanitaria competente per territorio la produzione di alimenti, mediante l'impiego di solventi di estrazione di cui al comma 1, destinati agli altri Paesi.

Art. 7.

Decretazione

1. Con decreto del Ministro della sanità è data attuazione, ai sensi dell'art. 20 della legge 16 aprile 1987, n. 183, alle direttive delle Comunità europee per le parti in cui modificano le modalità esecutive e le caratteristiche di ordine tecnico relative al presente decreto.

2. Il Ministro della sanità, sentito il Consiglio superiore di sanità, determina, nei limiti delle disposizioni comunitarie, i criteri specifici di purezza dei solventi, secondo le procedure di cui al comma 1.

Art. 8.

Norme di rinvio

1. Per quanto non espressamente previsto dal presente decreto si applicano le disposizioni di cui alla legge 30 aprile 1962, n. 283, modificata dalla legge 26 febbraio 1963, n. 441 e al decreto-legge 18 giugno 1986, n. 282, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 1986, n. 462.

Art. 9.

Sanzioni

1. I contravventori alle disposizioni di cui agli articoli 1, comma 3; 3, comma 1; 4 e 7, comma 2; sono puniti con l'arresto fino ad un anno e con l'ammenda da lire seicentomila a lire sessanta milioni.

2. I contravventori alle disposizioni dell'art. 5 sono puniti con la sanzione amministrativa pecuniaria da lire un milione e cinquecentomila a lire nove milioni.

3. I contravventori alle disposizioni dell'art. 6, commi 2 e 3, sono puniti con la sanzione amministrativa pecuniaria da lire un milione a lire cinque milioni.

Art. 10.

Norme transitorie

1. I prodotti alimentari fabbricati anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto, conformemente alle precedenti disposizioni, possono essere commercializzati per un periodo di 24 mesi.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 4 febbraio 1993

SCÀLFARO

AMATO, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

COSTA, *Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie*

DE LORENZO, *Ministro della sanità*

FONTANA, *Ministro dell'agricoltura e delle foreste*

GUARINO, *Ministro dell'industria, del commercio e dell'artigianato*

COLOMBO, *Ministro degli affari esteri*

MARTELLI, *Ministro di grazia e giustizia*

BARUCCI, *Ministro del tesoro*

Visto, *il Guardasigilli:* CONSO

ALLEGATO 1

SOLVENTI DI ESTRAZIONE IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DI MATERIE PRIME, PRODOTTI ALIMENTARI O COMPONENTI O DI PRODOTTI ALIMENTARI O I LORO INGREDIENTI

Parte I - SOLVENTI DA UTILIZZARE, RISPETTANDO LE CORRETTE PRASSI DI FABBRICAZIONE, PER TUTTI GLI USI (*)

NOME
Propano
Butano
Acetato di butile
Acetato di etile
Etanolo
Anidride carbonica
Acetone
Protossido d'azoto

(*) Si ritiene che l'impiego di un solvente di estrazione avviene nel rispetto delle corrette prassi di fabbricazione quando il suo uso comporta soltanto la presenza di residui o di derivati e in quantità tecnicamente inevitabile e tale da non presentare rischi per la salute umana.

Parte II - SOLVENTI DI ESTRAZIONE E LORO CONDIZIONI DI IMPIEGO

NOME	Condizioni di impiego (descrizione sommaria dell'estrazione)	Limiti massimi di residuo nel prodotto alimentare o nel suo ingrediente
Esano (*)	Produzione o frazionamento di grassi e oli e produzione di burro di cacao	5 mg/kg nel grasso o olio o nel burro di cacao
	Preparazione di prodotti proteici e di farine sgrassate	10 mg/kg nei prodotti alimentari contenenti il prodotto proteico e le farine sgrassate
	Preparazione di germi di cereali sgrassati	5 mg/kg nei germi di cereali sgrassati
	Prodotti di soia sgrassati	30 mg/kg nel prodotto di soia venduto al consumatore finale
Acetato di metile	Decaffeinizzazione o eliminazione delle sostanze irritanti e amare del caffè e del tè	20 mg/kg nel caffè o nel tè
	Produzione di zucchero da melasse	1 mg/kg nello zucchero
Etilmetilchetone	Frazionamento di grassi e oli	5 mg/kg nel grasso o olio
	Decaffeinizzazione o eliminazione di sostanze irritanti e amare dal caffè e dal tè	20 mg/kg nel caffè o nel tè
Diclorometano	Decaffeinizzazione o eliminazione di sostanze irritanti e amare dal caffè e dal tè	5 { mg/kg nel caffè torrefatto e { mg/kg nel tè

(*) Esano: prodotto commerciale consistente essenzialmente di idrocarburi aciclici saturi, contenenti 6 atomi di carbonio, che distilla fra 64° e 70°.

Parte III - SOLVENTI DI ESTRAZIONE E CONDIZIONI D'UTILIZZAZIONE

NOME	Quantità massime di residui nel prodotto alimentare dovuti all'impiego di solventi d'estrazione nella preparazione degli aromatizzanti a base di aromi naturali
Etere dietile	2 mg/kg
Iso-butano	1 mg/kg
Esano	1 mg/kg
Cicloesano	1 mg/kg
Acetato di metile	1 mg/kg
Butan-1-olo	1 mg/kg
Butan-2-olo	1 mg/kg
Etilmetilchetone	1 mg/kg
Diclorometano	0,1 mg/kg (*)
1-Metil-propan-1-olo	1 mg/kg

(*) *Eccezione*: 1 mg/kg nei prodotti dolciari e di pasticceria contenenti aromi che caratterizzano il prodotto alimentare, ottenuti in base ad estratti di bevande alcoliche il cui titolo alcolometrico superi 35°.

AVVERTENZA:

Per ragioni di urgenza si omette la pubblicazione delle note al presente decreto legislativo, ai sensi dell'art. 8, comma 3, del regolamento di esecuzione del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione delle leggi, sulla emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con D.P.R. 14 marzo 1986, n. 217.

93G0079

DECRETO LEGISLATIVO 4 febbraio 1993, n. 65.

Attuazione della direttiva 89/437/CEE concernente i problemi igienici e sanitari relativi alla produzione ed immissione sul mercato degli ovoprodotti.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Visto l'art. 50 della legge 19 febbraio 1992, n. 142, recante delega al Governo per l'attuazione della direttiva 89/437/CEE del Consiglio del 20 giugno 1989 concernente i problemi igienici e sanitari relativi alla produzione ed immissione sul mercato degli ovoprodotti;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 10 dicembre 1992;

Acquisiti i pareri delle competenti commissioni parlamentari della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 29 gennaio 1993;

Sulla proposta dei Ministri per il coordinamento delle politiche comunitarie, della sanità, dell'industria, del commercio e dell'artigianato, di concerto con i Ministri degli affari esteri, di grazia e giustizia e del tesoro;

EMANA

il seguente decreto legislativo:

Art. 1.

Campo di applicazione

1. Il presente decreto stabilisce i criteri igienico-sanitari da osservare nella produzione e nella commercializzazione dei prodotti d'uovo destinati sia al consumo umano diretto sia alla fabbricazione di prodotti alimentari.

2. Non rientrano nel campo di applicazione del presente decreto:

a) i prodotti alimentari finiti fabbricati a partire da prodotti d'uovo che soddisfano le condizioni previste dall'art. 3;

b) i prodotti d'uovo ottenuti in un laboratorio artigianale e che, anche se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento, sono utilizzati per la fabbricazione di prodotti alimentari destinati alla vendita diretta al consumatore o ad essere consumati direttamente sul posto dopo la loro preparazione.

Art. 2.

Definizioni

1. Ai fini del presente decreto ferme restando le definizioni di cui all'art. 1 del regolamento CEE n. 1907/90 del Consiglio del 26 giugno 1990, che ha sostituito il regolamento CEE 2772/75, si intende per:

a) prodotti d'uovo: i prodotti ottenuti a partire dalle uova, dai loro diversi componenti o da loro miscele dopo la rimozione del guscio e della membrana anche con aggiunta parziale di altre sostanze alimentari oppure di additivi autorizzati e che si presentano sotto forma di prodotti liquidi, concentrati, disidratati, cristallizzati, congelati, surgelati o coagulati;

b) azienda produttrice: l'azienda per la produzione di uova destinate al consumo umano;

c) stabilimento: lo stabilimento riconosciuto per la produzione dei prodotti d'uovo;

d) uova: le uova in guscio di gallina, di anatra, di oca, di tacchina, di gallina, faraona e di quaglia, adatte al consumo umano diretto o all'utilizzazione nell'industria alimentare, escluse le uova rotte, le uova incubate e le uova cotte;

e) uova incrinate: le uova il cui guscio è danneggiato ma non presenta una soluzione di continuità, e la cui membrana è ancora intatta;

f) lotto: quantitativo di prodotti d'uovo preparati nelle stesse condizioni e sottoposti ad un trattamento in un ciclo continuo di produzione;

g) partita: quantitativo di prodotti d'uovo, da consegnare in un blocco unico nello stesso luogo di destinazione, destinato al consumo diretto oppure alla fabbricazione di prodotti alimentari;

h) Paese speditore: lo Stato membro o il Paese terzo dal quale i prodotti d'uovo sono spediti in un altro Stato membro;

i) Paese destinatario: lo Stato membro che riceve i prodotti d'uovo spediti da un altro stato membro o da un Paese terzo;

l) confezionamento: l'immissione di prodotti d'uovo in un contenitore di qualsiasi forma;

m) immissione sul mercato: la detenzione per la vendita, l'esposizione per la vendita, la messa in vendita, la vendita, la consegna o qualsiasi altro modo di commercializzazione dei prodotti d'uovo.

Art. 3.

Condizioni generali per i prodotti d'uovo

1. I prodotti d'uovo destinati al consumo umano diretto, oppure alla fabbricazione dei prodotti alimentari, devono rispondere alle seguenti condizioni:

a) essere stati ottenuti da uova di galline, di anatre, di oche, di tacchini, di galline faraone o di quaglie, escluse le miscele di specie diverse;

b) riportare l'indicazione della percentuale degli ingredienti d'uovo che essi contengono quando siano in parte miscelati con altri prodotti alimentari o con gli additivi consentiti;

c) essere stati trattati e preparati in uno stabilimento riconosciuto e soddisfare le condizioni prescritte;

d) essere preparati, conformemente alle prescrizioni contenute ai capitoli III e V dell'allegato, con uova che soddisfino le condizioni riportate al capitolo IV dello stesso;

e) essere stati sottoposti ad un trattamento termico, equivalente almeno alla pastorizzazione o ad un altro trattamento riconosciuto dal Ministero della sanità, idoneo a soddisfare i criteri microbiologici riportati al capitolo VI dell'allegato;

f) possedere le caratteristiche analitiche riportate al capitolo VI dell'allegato;

g) essere confezionati per la commercializzazione conformemente alle prescrizioni riportate al capitolo VIII dell'allegato;

h) essere immagazzinati e trasportati conformemente alle prescrizioni contenute ai capitoli IX e X dell'allegato;

i) essere muniti del bollo sanitario di cui al capitolo XI dell'allegato.

2. Il bollo sanitario di cui alla lettera *i*) del comma 1 può essere riportato sui soli documenti commerciali di vendita nel caso in cui i prodotti d'uovo non sono destinati al consumatore.

Art. 4

Compiti delle imprese produttrici

1. Le imprese produttrici di prodotti d'uovo devono, in particolare:

a) sottoporre i prodotti a controlli analitici, presso un proprio laboratorio ovvero presso altro laboratorio esterno, per accertarne la rispondenza alle caratteristiche indicate al capitolo VI dell'allegato. I risultati di tali controlli devono essere registrati e conservati per un periodo di due anni e presentati a richiesta degli organi di controllo;

b) garantire, nella fase di magazzinaggio, la conservazione dei prodotti alle temperature indicate al capitolo IX dell'allegato qualora gli stessi non siano conservabili a temperatura ambiente;

c) contraddistinguere ogni lotto di produzione con una indicazione che consenta di individuare la data del trattamento termico;

d) registrare i processi di trattamento con annotazione del lotto di produzione.

2. Le modalità e la frequenza sui controlli di cui al comma 1, lettera *a*), sono stabilite con decreto del Ministro della sanità da emanarsi entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

Art. 5.

Procedura di riconoscimento dei laboratori esterni

1. I laboratori esterni di cui all'art. 4 devono essere iscritti in un apposito elenco predisposto dal Ministero della sanità.

2. Per l'inserimento nell'elenco di cui al comma 1 i laboratori devono presentare istanza al Ministero della sanità diretta a dimostrare di essere in grado di svolgere i controlli analitici idonei a garantire che i prodotti corrispondono ai requisiti richiesti ai sensi del presente decreto.

3. L'istanza deve essere corredata dalla indicazione sulla idoneità delle strutture, della dotazione strumentale e personale, nonché di copia dell'autorizzazione rilasciata dall'autorità sanitaria ai fini dell'esercizio del laboratorio.

4. Il Ministero della sanità può effettuare dei sopralluoghi diretti a verificare la sussistenza dei requisiti.

Art. 6.

Trasporto dei prodotti d'uovo

1. Il trasporto dei prodotti d'uovo deve essere effettuato con veicoli capaci di garantire il rispetto delle temperature prescritte.

2. I contenitori impiegati per il trasporto dei prodotti d'uovo allo stato sfuso devono essere utilizzati esclusivamente per tale uso e dopo ogni scarico devono essere sottoposti ad operazioni di pulizia e di disinfezione, conformemente alle disposizioni del capitolo VIII, punto 7, dell'allegato.

Art. 7.

Decretazione

1. Il Ministro della sanità, in attuazione di disposizioni comunitarie, stabilisce con proprio decreto:

a) i limiti di tollerabilità nei prodotti d'uovo di residui di sostanze ad azione farmacologica o ormonale, degli antibiotici, degli antiparassitari, dei detergenti e di altre sostanze ritenute nocive per la salute umana;

b) le modalità del controllo dei prodotti d'uovo e la frequenza dei campionamenti, i metodi di analisi per la determinazione delle caratteristiche analitiche di cui al capitolo VI dell'allegato, e dei residui, nonché i criteri interpretativi dei risultati analitici.

c) i casi in cui, per esigenze tecnologiche inerenti alla preparazione di prodotti alimentari ottenuti con prodotti d'uovo, può essere omesso il trattamento di cui all'art. 3, comma 1, lettera *e*).

2. Il Ministro della sanità designa, dandone informazione alla Commissione delle Comunità europee, i laboratori di riferimento cui è demandato il compito di effettuare l'accertamento analitico dei residui in caso di controversia con altri Stati membri.

Art. 8.

Procedura di riconoscimento degli stabilimenti

1. Il Ministro della sanità riconosce l'idoneità degli stabilimenti di cui all'art. 2, comma 1, lettera *c*), attribuendo un numero di riconoscimento a ciascuno di essi e ne redige un elenco ufficiale.

2. Il riconoscimento di idoneità sostituisce solo ai fini del presente decreto l'autorizzazione prevista dall'art. 2 della legge 30 aprile 1962, n. 283.

3. Ai fini del riconoscimento di idoneità, il titolare responsabile dello stabilimento di cui all'art. 2, lettera *c*) presenta al Ministero della sanità un'istanza corredata dalla documentazione relativa alla sussistenza dei requisiti strutturali e funzionali previsti dal presente decreto, unitamente al parere della U.S.L. competente comprovante l'idoneità tecnica dello stabilimento ad avviare la produzione; copia dell'istanza viene inviata alla regione o alla provincia autonoma interessata.

4. Il Ministero della sanità, entro novanta giorni dalla ricezione della documentazione di cui al comma 3, può effettuare i necessari accertamenti.

5. Al completamento dell'istruttoria, e non oltre i centottanta giorni dalla ricezione della documentazione, il Ministro della sanità provvede, con proprio decreto, al rilascio del riconoscimento CEE o al diniego del medesimo.

6. L'unità sanitaria locale sottopone gli stabilimenti a regolari controlli per verificare la sussistenza dei requisiti degli impianti riconosciuti idonei.

7. Il Ministero della sanità procede annualmente, in collaborazione con le regioni e le UU.SS.LL., all'effettuazione di un programma nazionale di ispezione a sondaggio degli stabilimenti riconosciuti idonei, ai fini anche dell'armonizzazione delle procedure ispettive e dei criteri di valutazione adottati.

8. Entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, il Ministro della sanità indica con proprio provvedimento la documentazione da allegare all'istanza di cui al comma 3.

Art. 9.

Controllo ufficiale

1. Gli stabilimenti di cui all'art. 2, comma 1, lettera *c)*, ed i centri di imballaggio sono soggetti ad un controllo periodico da parte del servizio veterinario dell'unità sanitaria locale che provvede, fra l'altro, al prelevamento dei campioni per gli accertamenti analitici sui prodotti d'uovo, in conformità anche ai criteri previsti per il controllo ufficiale da definirsi ai sensi dell'art. 52, comma 2, della legge 19 febbraio 1992, n. 142.

2. Qualora si accerti che i requisiti prescritti non siano rispettati, l'unità sanitaria locale, fermo restando ogni intervento a carattere d'urgenza a tutela della salute pubblica, informa tempestivamente il Ministero della sanità per i provvedimenti di competenza.

3. Il servizio veterinario dell'unità sanitaria locale effettua i controlli per la ricerca di residui di sostanze ad azione farmacologica o ormonale, degli antibiotici, degli antiparassitari, dei detergenti e delle eventuali altre sostanze ritenute nocive per la salute umana, secondo i criteri uniformi da definirsi ai sensi dell'art. 52, comma 2, della legge 19 febbraio 1992, n. 142.

Art. 10.

Notifica dell'elenco ufficiale degli stabilimenti

1. Il Ministero della sanità notifica alle competenti autorità degli Stati membri ed alla Commissione delle Comunità europee l'elenco ufficiale degli stabilimenti di produzione riconosciuti idonei ai sensi del presente decreto, con i rispettivi numeri di riconoscimento, nonché le modifiche apportate agli elenchi medesimi.

2. Con le stesse modalità di cui al comma 1, il Ministero della sanità notifica i provvedimenti di revoca del riconoscimento di idoneità.

Art. 11.

Controlli comunitari

1. Gli stabilimenti di produzione riconosciuti idonei possono essere soggetti a controlli da parte di esperti delle Comunità europee al fine di accertare che in essi siano osservate le disposizioni del presente decreto. L'esito dei controlli disposti è comunicato dalla Commissione allo Stato membro interessato.

2. Qualora dall'esito del controllo di cui al comma 1 siano emersi elementi tali da far ritenere che nello stabilimento sottoposto a controllo non siano rispettate in tutto o in parte le condizioni in base alle quali è stato concesso il riconoscimento di idoneità, il Ministro della sanità adotta le misure necessarie.

Art. 12.

Controllo dei prodotti d'uovo provenienti da Stati membri della CEE

1. Il medico veterinario dipendente dal Ministero della sanità o dall'autorità individuata ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica 31 marzo 1980, n. 614, competente nel luogo di destino dei prodotti, effettua, in caso di presunzione di irregolarità, controlli volti ad accertare la conformità di determinate partite provenienti da altri Stati membri ai requisiti previsti dal presente decreto.

2. I controlli di cui al comma 1 sono effettuati con la necessaria rapidità in maniera da non comportare ingiustificati ritardi alla commercializzazione o scadimento di qualità dei prodotti d'uovo.

3. Qualora l'autorità di cui al comma 1 accerti che i prodotti d'uovo non sono conformi ai requisiti prescritti, ne informa lo speditore o il destinatario o il loro rappresentante ed il Ministero della sanità.

4. Qualora non si oppongano controindicazioni di ordine sanitario, a richiesta dello speditore o del destinatario o del loro rappresentante, l'autorità di cui al comma 1 dispone alternativamente:

a) la restituzione dei prodotti d'uovo all'impresa di provenienza;

b) la destinazione, sotto vincolo sanitario, ad uno stabilimento di trattamento per sottoporlo ad un nuovo trattamento termico;

c) la destinazione ad impieghi diversi dall'alimentazione umana;

d) la distruzione.

5. Nei casi previsti al comma 3 l'autorità di cui al comma 1 adotta le misure cautelari atte ad evitare l'abusivo impiego dei prodotti d'uovo e deve annotare sul documento sanitario di scorta la specifica destinazione dei prodotti d'uovo.

6. Qualora la difformità dei requisiti prescritti risulti fondata sulla diagnosi di una malattia infettiva o contagiosa o su di una alterazione tale da costituire un pericolo per la salute umana o degli animali ovvero su una infrazione grave, l'autorità di cui al comma 1 ne dà immediata comunicazione al Ministero della sanità.

7. Il Ministero della sanità notifica alle competenti autorità governative del Paese membro di provenienza dei prodotti d'uovo in contestazione ed alla Commissione delle Comunità europee i provvedimenti adottati quando essi siano stati determinati da:

a) alterazioni pericolose per la salute umana;

b) implicazioni relative a malattie infettive o contagiose;

c) gravi violazioni dei requisiti prescritti dal presente decreto.

8. Lo speditore, il destinatario o il loro rappresentante possono chiedere il parere di un esperto comunitario, ufficialmente designato fra quelli inclusi nell'apposito elenco compilato dalla Commissione delle Comunità europee, appartenente ad un Paese membro estraneo alla controversia, con effetti sospensivi rispetto all'adozione di ulteriori provvedimenti.

9. Le spese delle operazioni di cui al comma 4 sono a carico dello speditore, del destinatario o del loro rappresentante, senza alcun indennizzo da parte dello Stato.

Art. 13.

Elenco ufficiale d'esperti comunitari

1. Il Ministro della sanità comunica alla Commissione delle Comunità europee i nominativi di esperti nazionali del settore per l'inserimento nell'elenco ufficiale di esperti comunitari.

Art. 14.

Segnalazione di irregolarità in stabilimenti italiani

1. Qualora uno Stato membro o la Commissione delle Comunità europee comunichi al Ministero della sanità di ritenere che in uno stabilimento di produzione di prodotti d'uovo non siano più state rispettate le condizioni cui è subordinato il riconoscimento, il Ministero della sanità dispone l'immediata ispezione presso lo stabilimento interessato, intensifica i controlli sugli ovoprodotti che provengono dallo stabilimento stesso ed adotta ogni altra misura cautelare necessaria, dandone comunicazione allo Stato membro ed alla Commissione.

Art. 15.

Segnalazione di irregolarità in stabilimenti di altri Stati membri

1. Qualora dai controlli effettuati sui prodotti d'uovo di provenienza comunitaria siano emersi elementi tali da far ritenere che in uno stabilimento di uno Stato membro non siano rispettate le condizioni alle quali è subordinato il riconoscimento, il Ministero della sanità informa l'autorità competente dello Stato interessato e chiede notizie sulle misure adottate.

2. Qualora le misure di cui al comma 1 non siano adottate o quelle adottate non siano adeguate, il Ministero della sanità esamina con l'autorità competente in questione i mezzi possibili per superare la controversia incluso, ove del caso, un sopralluogo in loco informando anche la Commissione delle Comunità europee della controversia e delle soluzioni.

3. Qualora non venga raggiunta un'intesa in via bilaterale, il Ministero della sanità sottopone il caso alla Commissione delle Comunità europee per acquisire il parere di uno o più esperti comunitari. Sulla base del parere favorevole degli esperti ovvero delle risultanze probatorie del controllo di cui all'art. 11, il Ministero della sanità promuove l'avvio delle procedure comunitarie per rifiutare provvisoriamente l'introduzione sul proprio territorio di ovoprodotti provenienti da tale stabilimento.

Art. 16.

Importazione di prodotti d'uovo da Paesi terzi

1. I prodotti d'uovo provenienti da Paesi terzi, introdotti nel territorio nazionale devono rispondere almeno alle condizioni prescritte per gli analoghi prodotti dal presente decreto.

Art. 17.

Modifiche tecniche

1. Con decreto del Ministro della sanità è data attuazione ai sensi dell'art. 20 della legge 16 aprile 1987, n. 183, alle direttive delle Comunità europee per le parti in cui modificano le modalità esecutive e le caratteristiche di ordine tecnico relative al presente decreto.

Art. 18.

Norme transitorie

1. Il titolare responsabile degli stabilimenti in corso d'esercizio ai sensi della legge 30 aprile 1962, n. 283, è tenuto, entro centottanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, a presentare una istanza di riconoscimento al Ministero della sanità, con le modalità di cui all'art. 8.

2. La mancata comunicazione di cui al comma 1 comporta la decadenza dell'autorizzazione sanitaria rilasciata per la produzione dei prodotti d'uovo.

3. Le istanze di cui al comma 1 vengono esaminate con le procedure di cui all'art. 8 e qualora l'istruttoria metta in evidenza l'esistenza di carenze che richiedono lavori di adeguamento, il Ministro della sanità indica i casi nei quali si deve provvedere alla sospensione dell'attività.

Art. 19

Spese

1. Le spese relative alle ispezioni effettuate dal Ministero della sanità per le verifiche agli articoli 5, comma 4, e 8, comma 4, sono a carico delle imprese secondo le tariffe e le modalità stabilite con decreto del Ministero della sanità.

Art. 20.

Sanzioni e disposizioni penali

1. Salvo che il fatto costituisca più grave reato il produttore che prepara, per porli in commercio, prodotti d'uovo non rispondenti alle condizioni previste all'art. 3, comma 1, lettere *a), c), d), e), f), g)* ed *h),* o omette di adottare le misure di cui all'art. 4, comma 1, è punito con l'arresto sino a tre mesi o con l'ammenda da lire cinque milioni a lire trenta milioni.

2. Chiunque, senza essere concorso nella produzione, pone in commercio i prodotti d'uovo di cui al comma 1 è punito con l'arresto sino a due mesi e con l'ammenda da lire tre milioni a lire ventuno milioni.

3. Non sono punibili i soggetti di cui al comma 2 qualora la difformità alle condizioni di cui al comma 1 riguarda la composizione o comunque requisiti intrinseci e non apparenti del prodotto che non siano da loro agevolmente conoscibili, ne siano conosciuti.

4. Qualora il prodotto d'uovo non sia conforme alle condizioni di cui all'art. 3, comma 1, lettere *b*) ed *i*), al produttore si applica la sanzione amministrativa del pagamento di una somma da lire un milione e cinquecentomila a lire nove milioni.

5. Salvo quanto disposto dal decreto legislativo 27 gennaio 1992, si applica la sanzione amministrativa di cui al comma 4 a chiunque, senza essere concorso nella produzione; pone in commercio prodotti d'uovo privi del bollo sanitario di cui all'articolo 3, comma 1, lettera *i*).

6. Salvo quanto disposto al comma 1, chiunque nel trasportare i prodotti d'uovo non si attiene alle disposizioni dell'articolo 6 è punito con l'ammenda da lire un milione e cinquecentomila a lire dodici milioni.

7. Il produttore che prima di presentare l'istanza di cui all'articolo 8 o di aver ottenuto il riconoscimento di idoneità, inizia la preparazione dei prodotti d'uovo è punito con l'ammenda da lire cinquecentomila a lire un milione e cinquecentomila.

8. La pena di cui al comma 8 si applica anche ai produttori di cui all'articolo 18, comma 1, che non presentano l'istanza nei termine ivi previsto.

9. Salvo che il fatto costituisca più grave reato, chiunque impieghi i prodotti d'uovo in violazione dei provvedimenti legalmente adottati nelle ipotesi dell'articolo 12, comma 3 e 4, è punito con l'arresto sino a quattro mesi e l'ammenda da lire cinque milioni a lire quaranta milioni.

10. Agli effetti delle norme penali, le persone che effettuano le attività di controllo per conto dei laboratori di cui all'articolo 5 si considerano incaricati di pubblico servizio.

Art. 21.

Norma di rinvio

1. Per quanto non espressamente previsto dal presente decreto, si applicano in materia di vigilanza le disposizioni di cui alla legge 30 aprile 1962, n. 283 e al relativo regolamento approvato con decreto del Presidente della Repubblica 26 marzo 1980, n. 327.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 4 febbraio 1993

SCÀLFARO

AMATO, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

COSTA, *Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie*

DE LORENZO, *Ministro della sanità*

GUARINO, *Ministro dell'industria, del commercio e dell'artigianato*

COLOMBO, *Ministro degli affari esteri*

MARTELLI, *Ministro di grazia e giustizia*

BARUCCI, *Ministro del tesoro*

Visto, *il Guardasigilli:* CONSO

ALLEGATO

Capitolo I

CONDIZIONI GENERALI PER IL RICONOSCIMENTO DEGLI STABILIMENTI

Gli stabilimenti devono avere almeno:

1) nei locali in cui sono depositate le uova e vengono trasformati e depositati i prodotti d'uovo:

a) un pavimento di materiali impermeabili, facili da pulire e disinfettare ed imputrescibile, sistemato in modo da consentire una facile evacuazione dell'acqua: le acque devono essere incanalate verso pozzetti muniti di griglia e sifone per evitare i cattivi odori;

b) pareti lisce, in materiali solidi e impermeabili, rivestite con materiale lavabile e chiaro fino ad un'altezza di almeno due metri e almeno fino all'altezza di immagazzinamento nei locali di refrigerazione e nei depositi; angoli e spigoli devono essere arrotondati o comunque rifiniti in modo analogo in modo da agevolare la pulizia;

c) porte in materiali inalterabili e, se di legno, ricoperte da entrambi i lati da un rivestimento impermeabile e liscio;

d) soffitti perfettamente puliti, concepiti e strutturati in modo da impedire che vi si accumulino impurità e muffa, che il colore si possa scrostare e che si condensi vapore acqueo;

e) un adeguato sistema di ventilazione e, se necessario, di evacuazione del vapore;

f) una sufficiente illuminazione naturale o artificiale;

g) il più vicino possibile ai posti di lavoro, un numero sufficiente:

gg) di dispositivi per la pulizia e la disinfezione delle mani e per la pulizia degli attrezzi mediante acqua calda: i rubinetti non devono essere azionabili a mano o con il braccio. Per la pulizia delle mani gli impianti devono essere provvisti di acqua corrente fredda e calda, oppure di acqua premiscelata alla temperatura opportuna;

ggg) di prodotti per la pulizia e disinfezione, nonché di asciugamani da usare una sola volta;

gggg) di dispositivi per la disinfezione delle attrezzature;

2) un numero adeguato di spogliatoi, con pareti e pavimenti lisci, impermeabili e lavabili, provvisti di lavabi e latrine a sciacquone. Queste ultime devono essere sistemate in modo da non immettere direttamente nei locali di lavoro. I lavabi devono essere forniti d'acqua corrente calda e fredda, oppure premiscelata all'opportuna temperatura, nonché di prodotti per la pulizia e la disinfezione delle mani e di asciugamani da usare una sola volta; i rubinetti di cui sono muniti questi lavabi non devono essere azionabili a mano; presso le latrine deve essere disponibile un numero sufficiente di questi lavabi;

3) un locale separato ed impianti appropriati per le operazioni di pulitura e di disinfezione dei contenitori e dei bidoni fissi e mobili. Tale reparto e tali impianti non sono però richiesti qualora le operazioni di pulitura e disinfezione dei contenitori e dei bidoni vengano effettuate da parte di altri centri, conformemente all'articolo 45 del decreto del Presidente della Repubblica 26 marzo 1980, n. 327;

4) un impianto che consenta il rifornimento d'acqua esclusivamente potabile ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica 24 maggio 1988, n. 236, concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano.

Tuttavia l'utilizzazione di acqua non potabile è autorizzata per la produzione di vapore, per combattere gli incendi e per il raffreddamento delle macchine frigorifere, purché le condutture adibite a questo scopo non consentano altre utilizzazioni di tale acqua e non presentino rischi di contaminazione dei prodotti d'uovo. Il vapore di acqua e l'acqua in questione non possono entrare in contatto diretto con i prodotti d'uovo, né essere utilizzati per la pulitura e la disinfezione dei recipienti, degli impianti e del materiale che entrano in contatto con i prodotti d'uovo. Le condutture d'acqua non potabile devono essere nettamente differenziate da quelle destinate all'acqua potabile;

5) adeguati dispositivi di protezione contro gli animali indesiderabili, quali insetti e roditori;

6) gli impianti, le condutture e gli strumenti o le loro superfici destinati ad entrare in contatto con i prodotti d'uovo devono essere fabbricati con un materiale liscio, che sia facile da lavare, pulire o disinfettare, che resista alla corrosione e che non sviluppi nei prodotti d'uovo elementi in quantità tale da mettere in pericolo la salute umana, alterare la composizione dei prodotti d'uovo o avere un'influenza nociva sulle loro proprietà organolettiche.

Capitolo II

CONDIZIONI SPECIALI PER IL RICONOSCIMENTO DEGLI STABILIMENTI

Oltre a soddisfare le condizioni generali di cui al capitolo I, gli stabilimenti devono avere almeno:

1) locali adeguati, abbastanza ampi per poter immagazzinare separatamente le uova e i prodotti d'uovo finiti e, se necessario, dotati di impianti di refrigerazione per mantenere le uova e i prodotti d'uovo alle temperature appropriate; le celle frigorifere devono essere munite di un termometro o di un teletermometro registratore;

2) qualora vengano utilizzate uova sporche, impianti per lavare e disinfettare le uova, posti in un locale separato da quello dove avviene la sgusciatura; l'elenco dei prodotti autorizzati ai fini della disinfezione deve essere stabilito in conformità a disposizioni comunitarie;

3) *a)* un locale speciale dotato di impianti appropriati per rompere le uova e raccogliere ed eliminare le parti di gusci e membrane;

b) un locale separato per le operazioni, ivi compreso il trattamento, diverse da quelle di cui alla lettera *a)*.

In caso di pastorizzazione dei prodotti d'uovo, la pastorizzazione può avvenire nel locale di cui alla lettera *a)* qualora lo stabilimento disponga di un sistema chiuso di pastorizzazione; negli altri casi essa deve avvenire nel locale di cui alla lettera *b)*.

In quest'ultimo caso devono essere prese tutte le precauzioni per evitare una contaminazione dei prodotti d'uovo dopo la pastorizzazione;

4) attrezzature adeguate per il trasferimento del contenuto delle uova all'interno dello stabilimento;

5) attrezzature adeguate ai fini del trattamento dei prodotti d'uovo munite:

a) in caso di pastorizzazione, almeno di un controllo automatico della temperatura, di un termometro registratore, e di un sistema automatico di sicurezza che impedisca un riscaldamento insufficiente;

b) in caso di un sistema di pastorizzazione continua, l'attrezzatura deve essere inoltre provvista di un sistema di sicurezza adeguato che impedisca la miscela dei prodotti d'uovo pastorizzati con prodotti d'uovo non completamente pastorizzati e di un sistema automatico di sicurezza per impedire la suddetta miscela;

6) un locale per il deposito di altri prodotti alimentari e di additivi;

7) in caso di imballaggio in contenitori non riutilizzabili, una zona adatta ed eventualmente separata per depositare tali contenitori e le materie prime destinate alla loro fabbricazione;

8) impianti per la rimozione immediata e per il magazzinaggio separato dei gusci vuoti delle uova e dei prodotti d'uovo non adatti al consumo umano;

9) impianti appropriati per il confezionamento igienico dei prodotti d'uovo;

10) per effettuare le analisi e gli esami nel rispetto dei requisiti fissati dal presente decreto sulle materie prime e sui prodotti d'uovo, lo stabilimento deve disporre di un laboratorio appropriato. In caso contrario deve far ricorso ai servizi di un laboratorio in grado di effettuare le analisi e gli esami richiesti. In quest'ultimo caso esso ne informa l'autorità competente;

11) ove necessario, impianti adeguati per scongelare i prodotti d'uovo congelati da sottoporre a trattamento e ad ulteriore manipolazione in uno stabilimento riconosciuto;

12) un locale separato per il deposito dei prodotti di pulizia e disinfezione.

Capitolo III

IGIENE DEI LOCALI, DEL MATERIALE E DEL PERSONALE NEGLI STABILIMENTI

È prescritta la massima pulizia possibile per quanto riguarda il personale, i locali ed il materiale:

1) il personale addetto al trattamento o alla manipolazione delle uova e dei prodotti d'uovo deve, in particolare, indossare abiti da lavoro ed un copricapo puliti. Deve inoltre lavarsi e disinfettarsi le mani varie volte nel corso della giornata, nonché ad ogni ripresa del lavoro. È vietato fumare, mangiare, sputare e masticare nei locali in cui le uova e i prodotti d'uovo sono manipolati o depositati;

2) nessun animale deve penetrare negli stabilimenti. Roditori, insetti e qualsiasi altro parassita devono essere sistematicamente eliminati;

3) i locali, il materiale e gli strumenti utilizzati per la lavorazione dei prodotti d'uovo devono essere mantenuti in buono stato di pulizia e di manutenzione. Il materiale e gli strumenti devono essere puliti e disinfettati accuratamente, se necessario, più volte nel corso della giornata di lavoro, nonché al termine delle operazioni della giornata, e, ogni qualvolta siano stati insudiciati, prima di essere riutilizzati; l'impianto costituito dalle condutture a circuito chiuso per il trasporto dei prodotti d'uovo deve essere fornito di un sistema di pulitura adeguato che sia accessibile in tutte le sue parti alle operazioni di pulitura e disinfezione; una volta pulite e disinfettate, le condutture debbono essere risciacquate con acqua potabile;

4) i locali, il materiale e gli utensili da lavoro non devono essere adibiti ad usi diversi dalla lavorazione dei prodotti d'uovo, tranne per la lavorazione di altri alimenti, contemporaneamente o in momenti diversi, previa autorizzazione dell'autorità competente e a condizione che siano prese misure adeguate per prevenire qualsiasi contagio o alterazione nei prodotti disciplinati dal presente decreto;

5) l'utilizzazine dell'acqua potabile è prescritta per tutti gli usi; tuttavia, a titolo eccezionale, è autorizzato l'uso di acqua non potabile per la produzione di vapore, purché le relative condutture non permettano di usare tale acqua per altri scopi e non presentino un pericolo di contaminazione per le uova e per i prodotti d'uovo. Inoltre, l'impiego di acqua non potabile può essere autorizzato in casi eccezionali per il raffreddamento delle macchine frigorifere. Le condutture dell'acqua non potabile devono essere facilmente distinguibili da quelle per l'acqua potabile;

6) detersivi, disinfettanti e altri prodotti similari devono essere utilizzati e depositati in modo da non contaminare le attrezzature, gli strumenti di lavoro e i prodotti d'uovo. Dopo l'impiego, tali attrezzature e strumenti di lavoro devono essere risciacquati a fondo con acqua potabile;

7) la lavorazione e la manipolazione delle uova o dei prodotti d'uovo devono essere vietate alle persone suscettibili di contaminarle;

8) a qualsiasi persona occupata nella lavorazione o nella manipolazione delle uova o dei prodotti d'uovo deve essere richiesta una certificazione sanitaria, attestante che nulla osta all'esercizio di tale attività. Tale certificazione viene rinnovata annualmente.

Capitolo IV

PRESCRIZIONI RELATIVE ALLE UOVA DESTINATE ALLA FABBRICAZIONE DI PRODOTTI D'UOVO

1) Le uova destinate alla fabbricazione di prodotti d'uovo, devono essere consegnate agli stabilimenti autorizzati conformemente alle disposizioni del regolamento del Consiglio CEE n. 1907/90 del 26 giugno 1990 e del regolamento della Commissione CEE n. 1274/91 del 15 maggio 1991 che hanno rispettivamente sostituito i regolamenti CEE n. 2772/75 e 95/69 in materia di norme di commercializzazione applicabili alle uova.

2) Per la fabbricazione di prodotti d'uovo possono essere utilizzate soltanto le uova di cui all'articolo 3, comma 1, lettera *a)*, del presente decreto, non incubate, adatte al consumo umano, con guscio completamente sviluppato e privo di incrinature.

3) In deroga alla disposizione di cui al punto 2), le uova incrinate possono essere utilizzate per la fabbricazione di prodotti d'uovo, purché siano state consegnate direttamente dal centro di imballaggio o dell'azienda produttrice ad uno stabilimento riconosciuto dove devono essere rotte al più presto.

4) Le uova e i prodotti d'uovo non adatti al consumo umano debbono essere rimossi e denaturati in modo da non poter essere riutilizzati per il consumo umano; essi debbono essere immediatamente depositati conformemente al capitolo II, punto 8)

Capitolo V

PRESCRIZIONI DI IGIENE PARTICOLARI PER LA FABBRICAZIONE DEI PRODOTTI D'UOVO

Tutte le operazioni debbono essere eseguite in modo da evitare qualsiasi alterazione durante la produzione, la manipolazione e il deposito di prodotti d'uovo; in particolare:

1) le uova e i prodotti d'uovo consegnati ad uno stabilimento riconosciuto per esservi sottoposti a trattamento, devono, immediatamente dopo il loro ingresso nello stabilimento, essere immagazzinati nei locali previsti al capitolo II, punto 1, fino al momento della loro trasformazione; la temperatura di tali locali deve essere tale da impedirne qualsiasi alterazione; i vassoi contenenti i gusci delle uova non devono essere posti direttamente sul pavimento;

2) le uova devono essere tolte dal loro imballaggio e, se necesario, lavate e disinfettate in un locale separato da quello in cui si procede alla loro rottura; il materiale d'imballaggio non deve penetrare in quest'ultimo locale;

3) le uova devono essere rotte nel locale previsto al capitolo II, punto 3), lettera *a)*; le uova incrinate di cui al capitolo IV, punto 2), lettera *b)*, devono essere immediatamente trasformate;

4) prima di essere rotte, le uova sporche devono essere pulite; questa operazione deve essere effettuata in un locale separato da quello in cui vengono rotte le uova e da qualsiasi locale in cui il contenuto delle uova, esposto a contaminazione, viene manipolato; le operazioni di pulitura devono essere effettuate in modo da evitare la contaminazione o l'adulterazione del contenuto delle uova; i gusci devono essere sufficientemente asciutti al momento della rottura, in modo da evitare che nel contenuto delle uova possano cadere residui dell'acqua di pulitura;

5) le uova diverse da quelle di gallina, di tacchino e di faraona devono essere manipolate e trasformate separatamente da queste; gli impianti debbono essere puliti e disinfettati prima di essere riutilizzati per la trasformazione delle uova di gallina, di tacchino e di faraona;

6) indipendentemente dal procedimento adottato, la rottura delle uova deve essere effettuata in modo da evitare, per quanto possibile, ogni rischio di contaminazione del contenuto. A tal fine è vietata la preparazione mediante centrifugazione o schiacciatura di uova o mediante centrifugazione di gusci vuoti per ottenere i residui degli albumi. La presenza di residui di gusci o di membrane nei prodotti d'uovo deve essere ridotta al minimo e non deve superare la quantità di cui al capitolo VI, punto 2), lettera *c)*;

7) dopo la rottura delle uova, ogni particella dei prodotti d'uovo deve essere sottoposta al più presto ad un trattamento; il trattamento termico consiste in una combinazione adeguata di temperatura e di tempo allo scopo di eliminare i microrganismi patogeni eventualmente presenti nei prodotti d'uovo; durante il trattamento termico, le temperature devono essere registrate senza interruzione; le registrazioni relative ad ogni lotto sottoposto a trattamento devono essere tenute per due anni a disposizione delle autorità competenti; un lotto il cui trattamento sia stato insufficiente può essere sottoposto immediatamente a un nuovo trattamento nel medesimo stabilimento, purché venga reso così idoneo al consumo umano. Qualora venga constatato che non è idoneo al consumo umano, esso deve essere denaturato conformemente alle disposizioni del punto 3), del capitolo IV;

8) qualora il trattamento non venga eseguito immediatamente dopo la rottura delle uova, il loro contenuto deve essere conservato in condizioni igieniche soddisfacenti, o congelandolo o mantenendolo ad una temperatura non superiore a 4 °C; il periodo di conservazione a 4 °C non deve essere superiore a 48 ore, eccettuati i componenti che saranno privati degli zuccheri;

9) in deroga a quanto previsto al precedente punto 7), può essere consentito, in applicazione di disposizioni comunitarie, che i prodotti d'uovo non trattati nello stabilimento di fabbricazione autorizzato siano sottoposti a trattamento in un altro stabilimento autorizzato a condizione che:

a) immediatamente dopo la loro produzione siano stati congelati o surgelati, o refrigerati ad una temperatura non superiore a + 4 °C, eccettuati i componenti che saranno privati degli zuccheri.

In quest'ultimo caso, essi debbono essere sottoposti ad un trattamento nel luogo di destinazione entro 48 ore dal momento in cui è avvenuta la sgusciatura delle uova;

b) siano stati confezionati, controllati, trasportati e manipolati nel rispetto delle disposizioni del presente decreto;

c) che sui documenti commerciali di scorta figurino le seguenti indicazioni:

cc) nome o ragione sociale o marchio depositato e sede dello stabilimento di provenienza;

ccc) temperatura di trasporto;

cccc) indicazione del lotto;

ccccc) stabilimento di destinazione;

cccccc) natura delle merci, che deve essere completata con la dicitura «prodotto d'uovo non pastorizzato, da sottoporre a trattamento nello stabilimento di destinazione» completata con la data e l'ora della sgusciatura;

10) le operazioni successive al trattamento debbono essere effettuate in modo tale che i prodotti d'uovo non possano essere nuovamene contaminati. I prodotti liquidi o concentrati che non siano stati resi stabili per conservarsi a temperatura ambiente, devono essere essiccati oppure raffreddati ad una temperatura non superiore a 4 °C immediatamente o dopo essere stati sottoposti a un processo di fermentazione. I prodotti da congelare debbono essere congelati immediatamente dopo il trattamento;

11) i prodotti d'uovo debbono essere conservati alla temperatura richiesta dal presente decreto fino al momento della loro utilizzazione per la fabbricazione di altri alimenti;

12) negli stabilimenti riconosciuti è vietata, anche a scopi tecnici, la preparazione di prodotti d'uovo con materie prime non adatte alla fabbricazione di derrate alimentari.

Capitolo VI

CARATTERISTICHE ANALITICHE

1. *Criteri microbiologici.*

I lotti di prodotti d'uovo devono essere sottoposti, dopo il trattamento negli stabilimenti, a controlli microbiologici di cui all'art. 4, comma 1, lettera *a)*, per accertare che siano soddisfatti i criteri seguenti:

a) salmonella: assente in 25 g o ml di prodotti d'uovo;

b) altri criteri:

bb) batteri aerobici mesofili: M = 10^5 in 1 g o 1 ml;

bbb) enterobatteri: M = 10^2 in 1 g o 1 ml;

bbbb) stafilococco aureo: assenza in 1 g di prodotto d'uovo;

M = valore massimo per il numero di batteri; il risultato è considerato non soddisfacente se in una o più delle unità di campionamento si riscontra un valore uguale o superiore a M.

2. *Altri criteri.*

I lotti di prodotti d'uovo devono essere sottoposti, dopo il trattamento negli stabilimenti, ai controlli di cui all'art. 4, comma 1, lettera *a)*, per accertare che siano soddisfatti i criteri seguenti:

a) il tenore di acido 3 OH-butirrico non deve essere superiore a 10 mg kg di prodotto d'uovo allo stato di materia secca non modificato;

b) per garantire che la manipolazione delle uova e dei prodotti d'uovo prima del trattamento avvenga nel rispetto dell'igiene, devono essere rispettati i parametri seguenti:

bb) il tenore di acido lattico non deve essere superiore a 1000 mg kg di prodotto d'uovo, allo stato di materia secca (valore valido soltanto per prodotti non trattati);

bbb) il tenore di acido succinico non deve essere superiore a 25 mg kg di prodotto d'uovo allo stato di materia secca.

Tuttavia, per i prodotti fermentati questi valori sono quelli constatati prima del processo di fermentazione;

c) la quantità residua di gusci, di membrane di uova e di altre eventuali particelle nei prodotti d'uovo non deve essere superiore a 100 mg kg di prodotto d'uovo;

d) la quantità di residui delle sostanze menzionate all'art. 9, comma 3, non può superare le tolleranze di cui all'art. 7 del presente decreto.

Capitolo VII

CONTROLLO SANITARIO E SUPERVISIONE DELLA PRODUZIONE

1. Gli stabilimenti sono soggetti ad un controllo effettuato dall'autorità competente.

Il controllo dell'autorità competente comprende qualsiasi misura di controllo ritenuta necessaria per accertare che il fabbricante di prodotti d'uova rispetti i requisiti del presente decreto, in particolare:

a) il controllo dell'origine delle uova e della destinazione dei prodotti d'uovo, nonché del registro di cui all'art. 4, comma 1, lettera *a)*;

b) l'ispezione delle uova destinate alla fabbricazione di prodotti d'uovo;

c) l'ispezione dei prodotti d'uovo che partono dallo stabilimento;

d) il controllo della pulizia dei locali, degli impianti e degli utensili, nonché dell'igiene del personale;

e) il prelievo dei campioni necessari per gli esami di laboratorio, per accertare che le uova e i prodotti d'uovo soddisfino i requisiti del presente decreto. I risultati di tali esami devono essere riportati su un registro e comunicati al fabbricante dei prodotti d'uovo.

2. Su richiesta dell'autorità competente, il fabbricante di prodotti d'uovo intensifica la frequenza degli esami di laboratorio di cui all'art. 4 qualora lo si ritenga necessario per assicurare che la produzione di prodotti d'uovo sia conforme alle norme di igiene.

Capitolo VIII

CONFEZIONAMENTO DEGLI OVOPRODOTTI

1. Il confezionamento degli ovoprodotti deve aver luogo in condizioni d'igiene soddisfacenti, in modo da evitare qualsiasi contaminazione dei prodotti.

I contenitori devono rispondere a tutte le norme di igiene, comprese le seguenti:

devono essere tali da non alterare le caratteristiche organolettiche degli ovoprodotti;

devono essere tali da non trasmettere agli ovoprodotti sostanze nocive per la salute umana;

devono essere sufficientemente robusti per proteggere in modo adeguato gli ovoprodotti.

2. Il locale dove sono depositati i contenitori deve essere esente da polvere e da parassiti; i contenitori non riutilizzabili non devono essere depositati sul pavimento.

3. I contenitori utilizzati per gli ovoprodotti devono essere in condizioni di pulizia quando vengono riempiti; i contenitori riutilizzabili devono essere puliti, disinfettati e risciacquati prima di essere riempiti.

4. I contenitori devono essere trasportati nel locale di lavorazione nel rispetto delle norme di igiene ed utilizzati senza indebiti ritardi.

5. I contenitori devono essere sigillati e collocati nei locali di deposito di cui al capitolo II, punto 1, immediatamente dopo il riempimento.

6. I contenitori utilizzati per gli ovoprodotti possono essere, se necessario, utilizzati per altri alimenti, purché siano puliti e disinfettati in modo da non contaminare gli ovoprodotti.

7. I contenitori utilizzati per il trasporto di ovoprodotti sfusi devono rispettare tutte le norme d'igiene, in particolare le seguenti:

le superfici interne e tutte le parti che possono venire a contatto con gli ovoprodotti devono essere di materiale liscio, che sia facile da lavare, pulire e disinfettare, che resista alla corrosione e che non sviluppi negli ovoprodotti elementi in quantità tale da poter mettere in pericolo la salute umana, alterare la composizione degli ovoprodotti o esercitare un'influenza nociva sulle loro proprietà organolettiche;

essi devono essere concepiti in modo da rendere possibile l'evacuazione totale degli ovoprodotti; se sono muniti di rubinetti, questi devono poter essere facilmente ritirati e smontati, lavati, puliti e disinfettati;

essi devono essere lavati, puliti, disinfettati e risciacquati immediatamente dopo ogni utilizzazione e, se necessario, prima di ciascuna nuova utilizzazione;

appena sono stati riempiti, essi devono essere chiusi e restare sigillati durante il trasporto fino al momento della loro utilizzazione;

essi sono riservati al trasporto degli ovoprodotti.

Tuttavia, senza pregiudizio delle disposizioni del presente capitolo, la Commissione stabilisce, se necessario, per la prima volta ed entro il 31 dicembre 1990, secondo la procedura prevista all'articolo 14, purché ciò non abbia effetti nocivi sugli ovoprodotti e sugli altri prodotti alimentari interessati, le condizioni specifiche che devono soddisfare questi contenitori per poter essere utilizzati per il trasporto di altri prodotti alimentari, in particolare quelle relative:

alla loro lavatura, pulitura e disinfezione prima di qualsiasi nuova utilizzazione;

alle condizioni di trasporto;

ai termini di utilizzazione.

Fino a quando non siano messe in vigore le decisioni previste nel secondo comma ed al massimo fino al 31 dicembre 1991:

restano applicabili, nel rispetto delle disposizioni generali del trattato, le regolamentazioni nazionali che autorizzano l'uso di contenitori per il trasporto sul territorio nazionale di prodotti alimentari diversi dagli ovoprodotti, nonché gli accordi bilaterali conclusi dagli Stati membri a questo proposito;

gli Stati membri la cui regolamentazione nazionale prevede una simile autorizzazione non possono né limitare, né vietare l'ingresso sul proprio territorio di trasporti provenienti da altri Stati membri la cui regolamentazione nazionale prevede la stessa autorizzazione;

gli Stati membri che vietano, sul proprio territorio, il trasporto di altri prodotti alimentari nei recipienti previsti per il trasporto degli ovoprodotti possono sottoporre alle stesse esigenze i trasporti di ovoprodotti provenienti da altri Stati membri.

Capitolo IX

DEPOSITO

1. Gli ovoprodotti devono essere depositati nei locali di deposito di cui al capitolo II, punto 1.

2. Gli ovoprodotti per i quali sono richieste determinate temperature di deposito devono essere conservati a tali temperature; le temperature di deposito devono essere registrate in modo continuo; la velocità di raffreddamento deve essere tale che il prodotto raggiunga la temperatura richiesta al più presto possibile e i contenitori devono essere immagazzinati in modo che l'aria possa circolare liberamente tra essi.

3. Durante il deposito non devono essere superate le seguenti temperature:

per i prodotti surgelati: — 18 °C;

per i prodotti congelati: — 12 °C;

per i prodotti refrigerati: + 4 °C;

per i prodotti disidratati (ad esclusione degli albumi): + 15 °C.

Capitolo X

TRASPORTO

1. I veicoli e i contenitori utilizzati per il trasporto degli ovoprodotti devono essere costruiti ed attrezzati in modo che le temperature previste dalla presente direttiva siano mantenute in modo continuo durante la durata del trasporto.

2. Gli ovoprodotti devono essere spediti in modo da essere adeguatamente protetti durante il trasporto, in modo che non vengano in alcun modo danneggiati.

3. Durante il trasporto devono essere rispettate le temperature previste al capitolo IX, punto 3.

Capitolo XI

BOLLATURA DEGLI OVOPRODOTTI

1. Fatte salve le disposizioni di cui alla direttiva 79/112 CEE, ogni spedizione di ovoprodotti fatta dallo stabilimento deve recare un bollo su cui devono figurare i seguenti elementi:

i) nella parte superiore l'iniziale o le iniziali del Paese speditore in lettere maiuscole, vale a dire: B, D, DK, EL, ESP, F, IRL, I, L, NL, P, UK, seguite dal numero di riconoscimento dello stabilimento;

nella parte inferiore una delle sigle seguenti: CEE, EEC, EEG, EOK, EWG, EOF;

ii) oppure:

nella parte superiore, il nome del Paese speditore in lettere maiuscole;

al centro il numero di riconoscimento dello stabilimento;

nella parte inferiore, una delle sigle seguenti: CEE, EEC, EEG, EOK, EWG, EOF;

iii) la temperatura a cui devono essere mantenuti gli ovoprodotti e il periodo durante cui ne viene in tal modo garantita la conversione.

L'etichetta deve essere leggibile e indelebile: i caratteri delle diciture devono essere facili da distinguere.

2. I documenti di trasporto devono indicare in particolare:

a) la natura del prodotto, con l'indicazione della specie da cui provengono;

b) il numero del lotto;

c) il luogo di destinazione e il nome e indirizzo del primo destinatario.

3. Queste indicazioni nonché quelle che figurano nel bollo sanitario devono essere apportate nella lingua ufficiale o nelle lingue ufficiali del Paese destinatario.

AVVERTENZA:

Per ragioni di urgenza si omette la pubblicazione delle note al presente decreto legislativo, ai sensi dell'art. 8, comma 3, del regolamento di esecuzione del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione delle leggi, sulla emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazion i ufficiali della Repubblica italiana, approvato con D.P.R. 14 marzo 1986, n. 217.

93G0081

DECRETO LEGISLATIVO 4 febbraio 1993, n. 66.

Attuazione delle direttive 90/677/CEE e 92/18/CEE in materia di medicinali veterinari e disposizioni complementari per i medicinali veterinari ad azione immunologica.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Visto l'art. 46 della legge 19 febbraio 1992, n. 142, recante delega al Governo per l'attuazione della direttiva 90/677/CEE del Consiglio del 13 dicembre 1990 concernente estensione del campo di applicazione della direttiva 81/851/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai medicinali veterinari e che stabilisce disposizioni complementari per i medicinali veterinari ad azione immunologica, nonché della direttiva 92/18/CEE della Commissione del 20 marzo 1992 recante modifica dell'allegato della direttiva 81/852/CEE relative alle norme e ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari;

Visto il decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 4 dicembre 1992;

Acquisiti i pareri delle competenti commissioni parlamentari della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 29 gennaio 1993;

Sulla proposta dei Ministri per il coordinamento delle politiche comunitarie, della sanità e dell'industria, del commercio e dell'artigianato, di concerto con i Ministri degli affari esteri, di grazia e giustizia e del tesoro;

EMANA

il seguente decreto legislativo:

Art. 1.

1. Il decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, si applica anche ai medicinali veterinari ad azione immunologica salvo quanto disposto dal presente decreto.

2. Si intendono medicinali veterinari ad azione immunologica quelli somministrati agli animali allo scopo di indurre un'immunità attiva o passiva o di diagnosticare la situazione immunitaria.

3. Le disposizioni di cui al decreto legislativo 27 gennaio 1992 n. 119, nonché quelle del presente decreto non si applicano ai medicinali veterinari ad azione immunologica inattivati prodotti con gli organismi patogeni e gli antigeni ottenuti da un animale o da animali provenienti da uno stesso allevamento ed impiegati per trattare tale animale o tale allevamento nella stessa località.

4. Il Ministro della sanità, con proprio regolamento, disciplina la produzione e l'impiego dei medicinali veterinari ad azione immunologica di cui al comma 3.

Art. 2.

1. Nell'applicazione ai medicinali veterinari ad azione immunologica delle disposizioni del capo II del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, i dati quantitativi di tali medicinali sono espressi in termini di massa, o di unità internazionali, o di unità d'attività biologica, o in numero di germi oppure ancora, ove possibile, in termini di contenuto proteico specifico, secondo quanto risulta più appropriato per il prodotto in questione.

2. Per quanto concerne i medicinali di cui all'art. 1, comma 2, l'espressione «composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti», in tutti i casi in cui essa ricorre, deve essere riferita anche ai dati riguardanti l'attività biologica o il contenuto proteico, e l'espressione «composizione quantitativa e qualitativa», in tutti i casi in cui ricorre, comprende la composizione del prodotto espresso in termini di attività biologica o contenuto proteico.

3. In qualsiasi documento redatto conformemente al decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, nel quale figuri il nome di un medicinale veterinario ad azione immunologica deve figurare almeno una volta il nome completo, scientifico o comune, dei componenti attivi.

Art. 3.

1. I processi di produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica devono essere controllati a cura del fabbricante in tutte le loro fasi e modalità anche al fine di assicurare la costanza qualitativa da un lotto di produzione all'altro.

2. Si applica ai processi di produzione di cui al comma 1 la vigilanza di cui all'art. 18 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, con le modalità ivi previste.

3. Al fine dell'applicazione dell'art. 19 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari ad azione immunologica, su richiesta del Ministero della sanità, sono tenuti a presentare copia di tutti i resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata, in conformità dell'art. 14 dello stesso decreto.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari ad azione immunologica deve assicurarsi che siano conservati, almeno sino alla data di scadenza, campioni rappresentativi di ciascun lotto di prodotti finiti in quantità sufficiente e deve fornirli rapidamente alle autorità preposte alla vigilanza su richiesta di queste ultime.

5. Il Ministero della sanità, qualora lo ritenga necessario, può richiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario ad azione immunologica di presentare al controllo di un laboratorio indicato dallo stesso Ministero, campioni prelevati dai lotti del prodotto finito non confezionato o confezionato affinché siano esaminati prima di essere messi in commercio; le relative spese sono a carico dell'azienda.

6. Agli esami previsti dal comma 5 si applicano le disposizioni di cui al comma 2 dell'art. 4.

Art. 4.

1. Qualora ritenga necessario sottoporre a controllo un lotto fabbricato in un altro Stato membro e riconosciuto conforme alle disposizioni nazionali dalle competenti autorità di quello Stato o di altro Stato membro, il Ministero della sanità deve preventivamente esaminare i resoconti del controllo ufficiale del lotto in questione e darne comunicazione alla Commissione delle Comunità europee, sempre che ciò sia giustificato da differenti condizioni veterinarie nei confronti dello Stato membro in questione.

2. L'esame di cui al comma 1 deve essere completato ed i risultati notificati al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro 60 giorni dal ricevimento dei campioni, salvo il caso in cui sia necessario un periodo più lungo e di ciò deve essere informata la Commissione delle Comunità europee.

Art. 5.

1. Il Ministro della sanità, al fine del controllo e della eradicazione di una malattia degli animali, può vietare su tutto il territorio nazionale o su parte di esso la fabbricazione, l importazione, la detenzione, la vendita, la fornitura e/o l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica, qualora si accerti che:

a) la somministrazione del prodotto in questione agli animali interferisce con l'attuazione di un programma nazionale volto a diagnosticare, controllare o eradicare malattie animali, ovvero può creare difficoltà nella certificazione dell'assenza di contaminazione degli animali vivi o degli alimenti o di altri prodotti ottenuti dagli animali trattati;

b) la malattia per la quale il prodotto dovrebbe conferire l'immunità risulta sostanzialmente assente dal territorio preso in considerazione.

2. Il Ministro della sanità informa la Commissione delle Comunità europee di tutti i casi in cui viene applicato il comma 1.

Art. 6.

1. L'art. 17 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, è sostituito dal seguente:

«Art. 17. — *1.* Il Ministero della sanità, in relazione a domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario già registrato in almeno un altro Stato membro presentate a due o più Stati membri, provvede su istanza dello stesso richiedente, secondo le procedure comunitarie.

2. Il Ministro della sanità, per adeguare l'allegato I al progresso tecnico propone le necessarie modifiche alla Commissione delle Comunità europee secondo le vigenti procedure comunitarie.».

Art. 7.

1. L'allegato I del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, è sostituito dall'allegato I.

2. Con regolamento del Ministro della sanità sono unificate e modificate, in conformità delle disposizioni comunitarie, le condizioni necessarie per ottenere l'autorizzazione a fabbricare medicinali veterinari nonché le modalita con le quali possono essere registrati e messi in commercio i medicinali veterinari nazionali, dei Paesi membri e terzi.

Art. 8.

1. Le autorizzazioni alla fabbricazione ed alla immissione in commercio dei medicinali veterinari ad azione immunologica già concesse alla data di entrata in vigore del presente decreto hanno validità fino al 31 dicembre 1997.

2. Le domande di rinnovo delle autorizzazioni di cui al comma devono essere presentate entro il 31 dicembre 1995 secondo le procedure previste dal presente decreto e dal decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119.

Art. 9.

1. Si applica la sanzione amministrativa del pagamento di una somma da lire quindicimilioni a lire novantamilioni per la violazione degli obblighi previsti dall'art. 3, commi 1 e 4.

Art. 10.

1. Il comma 4 dell'art. 3 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, è sostituito dal seguente:

«*4.* Fatte salve le norme più severe è richiesta ricetta non ripetibile rilasciata da un medico veterinario per fornire al pubblico i seguenti medicinali:

a) medicinali, la cui fornitura o utilizzazione è soggetta a restrizioni in applicazione delle convenzioni delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e di psicotropi o di disposizioni comunitarie;

b) medicinali per i quali il veterinario deve prendere precauzioni particolari per evitare qualsiasi rischio inutile per:

1) le specie a cui è destinato il farmaco;

2) la persona che somministra il medicinale agli animali;

3) il consumatore di alimenti ottenuti dall'animale trattato;

4) l'ambiente;

c) medicinali destinati a trattamenti o a processi patologici che richiedono precise diagnosi preventive o dal cui uso possono derivare conseguenze tali da rendere difficile o da ostacolare ulteriori interventi diagnostici o terapeutici;

d) formule magistrali destinate agli animali;

e) nuovi medicinali veterinari che non rientrino nelle ipotesi di cui alle lettere *a)*, *b)*, *c)* e *d)* contenenti un principio attivo la cui utilizzazione nei medicinali veterinari è autorizzata da meno di cinque anni».

2. All'art. 3 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, dopo il comma 4 è aggiunto il seguente:

«*4-bis.* Il Ministro della sanità con proprio decreto stabilisce l'elenco dei medicinali veterinari non sottoposti all'obbligo della ricetta».

3. All'art. 3, comma 5, lettera *b)*, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, è aggiunta la seguente frase: «; esclusi i medicinali ad azione antibiotica e chemioterapica contenenti principi attivi immessi in commercio da meno di cinque anni».

4. All'art. 3, comma 6, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, dopo le parole: «gradi/giorno» è aggiunta la seguente frase: «; alla vendita di tale medicinale si applica l'art. 32, comma 3».

5. Il comma 7 dell'art. 3 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, è sostituito dal seguente:

«*7*. Il medico veterinario, qualora il medicinale sia somministrato ad animali la cui carne o i cui prodotti sono destinati al consumo umano, tiene un registro numerato in cui annota tutte le opportune informazioni concernenti i trattamenti di cui ai commi 5 e 6 quali la data in cui gli animali sono stati esaminati, identificazione del proprietario, il numero di animali trattati, la diagnosi clinica, i medicinali prescritti, le dosi somministrate, la durata del trattamento e gli eventuali tempi di attesa raccomandati; il medico veterinario tiene la documentazione a disposizione delle competenti autorità sanitarie, ai fini di ispezione, per almeno tre anni dalla data dell'ultima registrazione».

6. All'art. 32, comma 1, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, dopo la parola «ricetta» è aggiunta la seguente locuzione: «ove prescritta».

7. L'art. 32, comma 4, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, è così sostituito:

«*4*. Fermi restando gli obblighi di registrazione, già previsti dalla normativa vigente, il farmacista deve conservare, per almeno tre anni, la documentazione da cui risultino, per ogni transazione in entrata ed in uscita, le seguenti informazioni:

a) data;

b) identificazione precisa del medicinale veterinario;

c) numero del lotto di fabbricazione;

d) quantità ricevuta o fornita;

e) nome ed indirizzo del fornitore o destinatario;

f) nome ed indirizzo del veterinario che ha prescritto il medicinale, nonché copia della ricetta presentata ove prescritta».

8. All'art. 32 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, sono aggiunti i seguenti commi:

«*6*. Alla prescrizione di medicinali veterinari destinati agli animali da compagnia si applica il comma 3 quando le categorie di medicinali ivi elencate sono presentate in confezioni autorizzate anche o esclusivamente per animali destinati alla produzione di alimenti per l'uomo.

7. Fatte salve le norme più severe prescritte per particolari categorie di medicinali, la prescrizione di medicinali veterinari destinati ai soli animali da compagnia, in confezioni ad essi esclusivamente destinate, è effettuata mediante ricetta ripetibile».

9. All'art. 37, comma 3, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, è aggiunta la seguente frase: «... e sono stabiliti i casi in cui tale modello è obbligatorio e le modalità per le quali il modello stesso può essere utilizzato sia ai fini della documentazione sia in sostituzione dei registri previsti dal presente decreto, nonché dei registri previsti dal decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 118».

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 4 febbraio 1993

SCÀLFARO

AMATO, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

COSTA, *Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie*

DE LORENZO, *Ministro della sanità*

GUARINO, *Ministro dell'industria, del commercio e dell'artigianato*

COLOMBO, *Ministro degli affari esteri*

MARTELLI, *Ministro di grazia e giustizia*

BARUCCI, *Ministro del tesoro*

Visto, *il Guardasigilli:* CONSO

ALLEGATO

INTRODUZIONE

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio prescritti dal decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, devono essere presentati in conformità delle disposizioni del presente allegato, secondo i criteri orientativi esposti nell'«Avviso ai richiedenti per l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari negli Stati membri della Comunità europea», pubblicato dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea» volume V: «Medicinali per uso veterinario».

Nella preparazione del fascicolo di domanda, i richiedenti devono tener conto degli orientamenti stabiliti dalla Comunità in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso veterinario e pubblicati dalla Commissione nella raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea».

La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione della specialità in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare, essa conterrà tutte le informazioni circa prove o sperimentazioni incomplete o abbandonate in merito a tale farmaco. Inoltre, dopo il rilascio dell'autorizzazione di immissione sul mercato, è necessario presentare immediatamente alle autorità competenti tutte le informazioni che non erano contenute nella domanda iniziale, riguardanti la valutazione del rapporto rischio/benefici.

Le prove sugli animali si svolgono secondo quanto stabilito dal decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.

Le disposizioni del titolo I del presente allegato si riferiscono ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica (ossia da quelli impiegati per provocare una immunità attiva o passiva o per diagnosticare lo stato immunitario).

Le disposizioni del titolo II del presente allegato si riferiscono ai medicinali veterinari ad azione immunologica, ossia ai farmaci impiegati per provocare una immunità attiva o passiva o per diagnosticare lo stato immunitario.

TITOLO I

REQUISITI DEI MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DA QUELLI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

Parte 1

SOMMARIO DEL FASCICOLO

A. DATI AMMINISTRATIVI.

Il medicinale che forma oggetto della domanda deve essere identificato mediante la denominazione del medicinale, la denominazione dei principi attivi, la concentrazione, la forma farmaceutica, il metodo e la via di somministrazione e la presentazione finale, compresa la confezione.

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti (fabbricante del prodotto finito, fabbricante/fabbricanti del principio attivo/dei principi attivi), le sedi delle diverse fasi di fabbricazione ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed i titoli dei fascicoli di cui si compone la domanda ed indicare, se del caso, i campioni presentati.

Ai dati amministrativi deve essere allegato un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medicinale, ai sensi dell'art. 7 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, unitamente all'elenco dei Paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i sommari delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'art. 4, comma 4, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, ed infine l'elenco dei Paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

B. SOMMARIO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO.

Il richiedente propone un sommario delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'art. 4, comma 4, del decreto legislativo 27 gennaio 1992 n. 119.

Egli presenta inoltre uno o più campioni o fac-simili della confezione messa in vendita, compreso il foglietto illustrativo, ove questo sia previsto.

C. RELAZIONI DI ESPERTI.

In conformità dell'art. 4, commi 7 e 8, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, le relazioni degli esperti riguarderanno la documentazione analitica, la documentazione tossicofarmacologica compresa l'analisi dei residui e la documentazione clinica.

La relazione dell'esperto deve consistere in una valutazione critica delle varie prove e/o sperimentazioni effettuate conformemente alla presente direttiva e deve riportare tutti i dati utili alla valutazione. L'esperto non deve limitarsi ad esporre brevemente i fatti, ma deve dichiarare se ritiene che il prodotto offra sufficienti garanzie per quanto riguarda la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

Alla relazione dell'esperto deve essere allegato un breve profilo contenente tutti i dati più importanti, presentati ove possibile sotto forma di tabella o di grafico. La relazione dell'esperto e il profilo devono inoltre contenere precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.

Ogni relazione di esperto deve essere redatta da una persona che possieda le qualifiche e l'esperienza necessaria. L'esperto deve apporre la data e la firma alla relazione ed allegarvi una breve descrizione della propria formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto ed il richiedente.

Parte 2

PROVE ANALITICHE (FISICO-CHIMICHE, BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE) DEI MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DA QUELLI AD AZIONE IMMUNOLOGICA.

Tutti i procedimenti seguiti per le prove devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono corrispondere a procedimenti convalidati; occorre inoltre presentare i risultati degli studi di convalida.

Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti; il materiale speciale che potrebbe essere impiegato deve formare oggetto di una descrizione sufficiente, eventualmente corredata di grafico. La formula dei reattivi di laboratorio deve essere, all'occorrenza, integrata dall'indicazione del metodo di preparazione. Nel caso di procedimenti di prova già descritti nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento sufficientemente particolareggiato alla farmacopea in questione.

A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI.

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, in virtù dell'art. 4, comma 1, lettera *c)*, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Composizione qualitativa.

1. Per «composizione qualitativa» di tutti i componenti del medicinale si intende la designazione o la descrizione:

del principio o dei principi attivi;

del costituente o dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, i coadiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.;

dei costituenti del rivestimento del medicinale, destinati ad essere ingeriti o somministrati in altro modo agli animali, come capsule, capsule gelatinose, ecc. .

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica degli strumenti impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione del medicinale in questione e che sono forniti insieme al prodotto.

2. Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'art. 4, comma 1, lettera *c)*, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119:

per i prodotti elencati nella Farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione;

per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per i prodotti privi di denominazione comune internazionale e di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;

per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE del Consiglio del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione.

Composizione quantitativa.

3.1. Per indicare la «composizione quantitativa» dei principi attivi della specialità si deve, secondo la forma farmaceutica, precisare per ogni principio attivo il peso o il numero di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume.

Le unità di attività biologica vanno utilizzate per le sostanze chimicamente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima. Laddove invece non è stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca sull'attività delle sostanze.

Ove possibile, l'attività biologica va espressa in unità di peso o di volume.

Tali indicazioni vanno integrate:

per i preparati iniettabili, con il peso o le unità di attività biologica di ogni principio attivo contenuto nel recipiente unitario, tenuto conto del volume da utilizzare, se del caso dopo ricostituzione;

per i medicinali che devono essere somministrati a gocce, con il peso o le unità di attività biologica di ogni principio attivo contenuto nel numero di gocce corrispondente ad un millilitro o ad un grammo di preparato.

per gli sciroppi, le emulsioni, i granulati e le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrate in misure determinate, con il peso o le unità di attività biologica di ciascun principio attivo per unità di misura.

3.2 I principi attivi allo stato di composti o di derivati sono designati quantitativamente mediante il loro peso globale e, qualora ciò sia necessario ed importante, mediante il peso della frazione o delle frazioni attive della molecola.

3.3 Nel caso di medicinali contenenti un principio attivo che forma oggetto di prima domanda di autorizzazione di immissione sul mercato, la quantità di un principio attivo formato da un sale o da un idrato deve essere sempre espressa in peso del principio attivo presente nella molecola. Tutti i medicinali successivamente autorizzati devono contenere la medesima indicazione quantitativa per lo stesso principio attivo.

Sviluppo dei medicinali

4. Si deve fornire una spiegazione per quanto riguarda la scelta della composizione, dei costituenti e del recipiente e per quanto riguarda la funzione prevista per gli eccipienti nel prodotto finito. Tale spiegazione va corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore.

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI PREPARAZIONE

La «descrizione del metodo di preparazione», da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 4, comma 1, lettera *d)*, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica possano aver dato luogo ad alterazioni dei componenti;

in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità del prodotto finito;

la formula effettiva di fabbricazione, con l'indicazione quantitativa di tutte le sostanze impiegate, mentre le quantità degli eccipienti potranno essere indicate in modo approssimativo nella misura in cui la forma farmaceutica lo esiga; sarà fatta menzione delle sostanze che scompaiono nel corso della fabbricazione; deve essere indicato e giustificato l'eventuale sovradosaggio compensatore;

l'indicazione degli stadi della fabbricazione durante i quali sono effettuati i prelievi di campioni al fine di svolgere prove in corso di fabbricazione, qualora queste ultime appaiano necessarie, sulla base degli altri elementi della documentazione, per il controllo di qualità del prodotto finito;

studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia normalizzato o risulti determinante ai fini del prodotto;

nel caso di prodotti sterili, il processo di sterilizzazione e/o le procedure asettiche utilizzate.

C. CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

1. Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti della specialità nonché, se necessario, il recipiente, quali sono menzionati al paragrafo *A*, punto 1.

Nel caso di:

un principio attivo che non è descritto nella Farmacopea europea né nella Farmacopea nazionale né in quella di un altro Stato membro, oppure

un principio attivo descritto nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o nella farmacopea di un altro Stato membro fabbricato con un procedimento che può lasciare impurità non precisate nella monografia della farmacopea in questione, per le quali la monografia non può garantire un controllo adeguato, fabbricato da una persona diversa dal richiedente, quest'ultimo può stabilire che la descrizione particolareggiata del metodo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e della procedura di convalida siano sottoposti direttamente dal fabbricante del principio attivo alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per la specialità in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informare il richiedente. Occorre sottoporre alle autorità competenti tutti i documenti e le specifiche riguardanti la domanda di modifica.

Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 4, comma 1, lettere *i)* ed *l)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, comprendendo i risultati delle prove, incluse le prove sui lotti, in particolare per i principi attivi, in merito al controllo di qualità di tutti i componenti impiegati. Tali informazioni e documenti sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni:

1.1 Materie prime iscritte nelle farmacopee

L'osservanza delle monografie della Farmacopea europea è obbligatoria per tutti i prodotti che vi figurano.

Per gli altri prodotti il Ministro della sanità può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul territorio nazionale, il rispetto della Farmacopea ufficiale.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della Farmacopea europea o della Farmacopea nazionale o di quella di un altro Stato membro è sufficente per l'applicazione dell'art. 4, comma 1, lettera *i)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Tuttavia, qualora una materia prima iscritta nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o in quella di uno degli altri Stati membri sia stata preparata con un metodo che può lasciare impurità non controllate nella monografia di detta farmacopea, queste impurità devono essere segnalate con l'indicazione del limite massimo ammissibile e deve essere descritto un metodo adeguato di ricerca.

Le sostanze coloranti debbono soddisfare i requisiti fissati dalla direttiva n. 78/25/CEE.

Le prove correnti da eseguire su ciascuna partita di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea occorre attestare che le materie prime soddisfano le esigenze di qualità di tale farmacopea.

Qualora la specificazione di una monografia della Farmacopea europea o della Farmacopea nazionale di altro Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, il Ministero della sanità può esigere più adeguate specificazioni dal responsabile dell'immissione sul mercato.

Il Ministero della sanità informa la Commissione o le autorità competenti degli altri Stati membri della insufficiente specificazione della monografia in questione. Il responsabile dell'immissione sul mercato della specialità deve fornire alle autorità competenti della farmacopea in questione tutte le informazioni riguardanti le insufficienze rilevate e le specifiche aggiunte e ne da comunicazione al Ministero della sanità.

Qualora una materia prima non sia descritta né in Farmacopea europea né in una delle farmacopee degli Stati membri, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un Paese terzo. In questo caso il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, della convalida delle procedure utilizzate nella monografia ed eventualmente della traduzione.

1.2 Materie prime non iscritte in una farmacopea

I componenti che non sono elencati in alcuna farmacopea devono formare oggetto di una monografia comprendente i seguenti punti:

a) la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati al paragrafo *A*, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;

b) la definizione della sostanza redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea europea deve essere corredata di tutti i dati esplicativi necessari e specialmente di quelli relativi alla struttura molecolare qualora risulti opportuno, deve essere inoltre corredata da un'adeguata descrizione del procedimento di sintesi. Nel caso di prodotti che possono venire descritti soltanto riferendosi al loro metodo di preparazione, la descrizione deve contenere particolari sufficienti a caratterizzare una sostanza avente composizione ed effetti costanti;

c) i mezzi di identificazione possono essere suddivisi in tecniche complete, quali sono state applicate in occasione della messa a punto del prodotto, e in prove che devono essere effettuate usualmente;

d) le prove di purezza devono essere descritte in funzione del complesso delle impurità prevedibili: in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se necessario, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla qualità della specialità o perturbare i risultati analitici;

e) per quanto riguarda i prodotti complessi di origine vegetale o animale, si deve distinguere il caso in cui azioni farmacologiche multiple esigono un controllo chimico, fisico o biologico dei principi costituenti dal caso di prodotti contenenti uno o più gruppi di principi di attività analoga, per i quali si può ammettere un metodo globale di dosaggio;

f) qualora vengano utilizzate sostanze di origine animale o umana, vanno descritti i metodi utilizzati per garantire l'assenza di agenti potenzialmente patogeni;

g) devono essere indicate le eventuali precauzioni speciali di conservazione e, se necessario, il periodo massimo di conservazione prima di procedere ad una nuova analisi.

1.3 Caratteri fisico-chimici in grado di modificare la biodisponibilità.

Le seguenti informazioni, riguardanti principi attivi iscritti o meno nelle farmacopee, vengono fornite come elementi della descrizione generale per principi attivi, ove condizionino la biodisponibilità del medicinale:

forma cristallina e coefficienti di solubilità;

dimensioni delle particelle, eventualmente previa polverizzazione;

stato di solvatazione;

coefficienti di separazione olio/acqua.

I primi tre dati non riguardano le sostanze usate esclusivamente in soluzione.

2. Qualora nella produzione dei medicinali veterinari intervengono materiali sorgente quali microrganismi, tessuti di origine vegetale o umana, cellule o liquidi (compreso il sangue) di origine umana o animale e costruzioni cellulari biotecnologiche, l'origine e l'anamnesi delle materie prime è descritta e documentata.

La descrizione delle materie prime comprende il metodo di fabbricazione, i procedimenti di purificazione/inattivazione con la relativa convalida e tutti i metodi di controllo in fase di fabbricazione destinati a garantire la qualità, la sicurezza e la corrispondenza tra lotti del prodotto finito.

2.1 In caso di utilizzazione di banche di cellule occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non si sono modificate nel corso dei passaggi effettuati in fase di produzione e successivamente.

2.2. È necessario effettuare delle prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi per materie prime quali semenza, banche di cellule, siero e altre materie di origine biologica e, se possibile, materiali sorgente dai quali sono stati derivati.

Se la presenza accidentale di agenti potenzialmente patogeni è inevitabile, le materie prime possono essere utilizzate soltanto se la lavorazione successiva garantisce l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti. L'eliminazione va convalidata.

D. CONTROLLI SUI PRODOTTI INTERMEDI DELLA FABBRICAZIONE.

Le informazioni e documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettere *i)* ed *l)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi della fabbricazione allo scopo di accertare la costanza delle caratteristiche tecnologiche e la regolarità della fabbricazione.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità della specialità alla formula quando il richiedente ha presentato, in via eccezionale, un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutti i principi attivi (o dei costituenti dell'eccipiente che debbono possedere gli stessi requisiti fissati per i principi attivi).

Ciò vale anche nel caso in cui i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito soprattutto se il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di preparazione.

E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO.

1. Ai fini del controllo del prodotto finito, la partita di un medicinale finito è l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale e che sono state sottoposte alla stessa serie di operazioni di fabbricazione e/o sterilizzazione o nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricate in un periodo di tempo determinato.

La domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni partita di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti di rilascio.

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettere *i)* ed *l)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, comprendono informazioni che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito al momento del rilascio. Essi sono forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Le disposizioni delle monografie generali della Farmacopea europea o, in mancanza, della Farmacopea nazionale o di quella di un altro Stato membro, si applicano a tutti i prodotti in essa contenuti.

Se per le prove sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nella Farmacopea europea o, in mancanza, della Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisfarrebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della Farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica.

1.1 Caratteri generali del prodotto finito.

Alcuni controlli dei caratteri generali devono figuarare obbligatoriamente tra le prove del prodotto finito. Tali controlli riguardano, ogni qualvolta sia necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche o microbiologiche, le proprietà organolettiche, le proprietà fisiche quali densità, pH, indice di rifrazione, ecc. Per ognuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso, le norme ed i limiti di tolleranza.

Le condizioni degli esperimenti, le strutture e le apparecchiature impiegate nonché le norme sono descritte con precisione qualora non figurino nella Farmacopea europea o in quella nazionale o in quella degli altri Stati membri; lo stesso vale nel caso in cui non sono applicabili i metodi previsti dalle suddette Farmacopee.

Le forme farmaceutiche solide da somministrare per via orale sono sottoposte a studi in vitro sulla velocità di liberazione e di dissoluzione del principio attivo o dei principi attivi; queste analisi sono effettuate anche nel caso di somministrazione per altra via, se il Ministero della sanità lo ritiene necessario.

1.2 Identificazione e dosaggio del principio attivo o dei principi attivi

L'identificazione e il dosaggio del principio attivo o dei principi attivi devono essere eseguiti su un campione rappresentativo della partita di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose analizzate separatamente.

Salva debita giustificazione, gli scarti massimi tollerabili in tenore di principio attivo nel prodotto finito non possono superare il $\pm$ 5% al momento della fabbricazione.

In base alle prove di stabilità, il fabbricante deve proporre e giustificare i limiti di tolleranza massima in tenore di principio attivo nel prodotto finito, per tutto il periodo di validità proposto.

In alcuni casi eccezionali riguardanti miscugli particolarmente complessi nei quali, ai fini del dosaggio dei principi attivi, numerosi o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che uno o più principi attivi non siano dosati nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati su prodotti intermedi della fabbricazione. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Tale tecnica semplificata deve essere integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle autorità competenti di far verificare la conformità alla formula delle specialità poste in commercio.

Se i metodi fisico-chimici sono insufficienti per informare sulla qualità del prodotto, è obbligatoria una titolazione biologica in vivo o in vitro. Se possibile, tale prova deve comprendere materiali di riferimento e analisi statistiche che consentano di calcolare i limiti di tolleranza. Nel caso in cui le prove non possano essere eseguite sul prodotto finito, la titolazione può essre effettuata in una fase intermedia della fabbricazione, quanto più vicina possibile al termine del processo di fabbricazione.

Qualora dalle indicazioni fornite al paragrafo *B* risulti un notevole eccesso di dosaggio del principio attivo per la fabbricazione della specialità, la descrizione dei metodi di controllo del prodotto finito deve comprendere, all'occorrenza, l'analisi chimica ovvero tossicofarmacologica dell'alterazione subita da tale sostanza, con eventuale caratterizzazione e/o dosaggio dei prodotti di degradazione.

1.3 Identificazione e dosaggio dei costituenti dell'eccipiente.

Nella misura in cui ciò sia necessario, i costituenti dell'eccipiente debbono essere oggetto almeno di prove di identificazione.

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare che essi siano compresi nell'elenco allegato alla direttiva 78/25/CEE.

Sono obbligatorie una prova limite superiore e inferiore per gli agenti conservanti e una prova limite superiore per qualsiasi altro costituente dell'eccipiente in grado di agire sfavorevolmente sulle funzioni organiche; è obbligatoria una prova limite superiore e inferiore per l'eccipiente qualora quest'ultimo sia suscettibile di agire sulla biodisponibilità di una sostanze attiva, a meno che la biodisponibilità non sia garantita da altre prove appropriate.

1.4 Prove di innocuità.

Indipendentemente dalle prove tossico-farmacologiche i cui risultati sono presentati unitamente alla richiesta di autorizzazione per l'immissione sul mercato, nel fascicolo analitico devono figurare i controlli di innocuità relativi a sterilità, endotossine batteriche, pirogenicità e tolleranza locale sull'animale, in tutti i casi in cui detti controlli devono essere effettuati sistematicamente per verificare la qualità del prodotto.

F. PROVE DI STABILITÀ.

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettere *f)* ed *i)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere le ricerche che hanno permesso di determinare il periodo di validità, le condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche proposte per la scadenza della validità.

Nel caso delle premiscele per alimenti medicamentosi, occorre anche fornire, se necessario, indicazioni sul periodo di validità degli alimenti medicamentosi ottenuti da tali premiscele, conformemente alle prescrizioni per l'uso.

Se il prodotto finito deve essere ricostituito prima di essere somministrato, è necessario specificare il periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito, insieme con i relativi dati di stabilità.

In caso di flaconi multidosi è necessario fornire dati di stabilità onde giustificare il periodo di validità del flacone in seguito al prelievo della prima dose.

Allorché un prodotto finito può dar luogo a prodotti di degradazione, il richiedente ha il dovere di segnalarli e di fornire i metodi di caratterizzazione e di prova.

Le conclusioni devono comprendere i risultati dell'analisi che giustificano la durata di validità proposta alle condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche del prodotto finito alla scadenza della durata di validità, ferme restando le condizioni di conservazione raccomandate.

Occorre specificare il livello massimo accettabile per i prodotti di degradazione alla scadenza del periodo di validità.

È necessario presentare uno studio sull'interazione tra medicinale e recipiente in tutti i casi in cui si può prevedere il rischio di tale interazione e specialmente quando si tratta di preparati da iniettare o di aerosol ad uso interno.

Parte 3

PROVE DI INNOCUITÀ E DI STUDIO DEI RESIDUI

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera *j)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Gli Stati membri vigilano affinché le prove siano eseguite conformemente ai principi di buona prassi di laboratorio stabiliti nella direttiva 87/18/CEE e nel decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120.

A. PROVE DI INNOCUITÀ.

Capitolo I

1. *Introduzione*.

Le prove di innocuità devono mettere in evidenza:

1) la potenziale tossicità del medicinale e tutti gli effetti dannosi o indesiderabili che possono verificarsi alle condizioni di impiego previste per gli animali, effetti che devono essere valutati in funzione della gravità dello stato patologico;

2) gli eventuali effetti dannosi per l'uomo dei residui del medicinale veterinario presenti nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati e gli inconvenienti che tali residui possono creare per la trasformazione industriale dei prodotti alimentari;

3) gli eventuali pericoli che l'esposizione al medicinale comporta per l'uomo, per esempio, durante la somministrazione del prodotto dell'animale;

4) i potenziali pericoli che l'impiego del medicinale comporta per l'ambiente.

Tutti i risultati devono essere attendibili ed idonei ad essere generalizzati. A tale scopo, sempre che ciò sia opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici tanto nell'elaborazione dei metodi sperimentali, quanto nella valutazione dei risultati. Inoltre è necessario che al clinico vengano fornite informazioni circa la possibilità di usare il prodotto in terapia e circa i rischi connessi con il suo impiego.

Nel caso in cui i residui sono rappresentati dai metaboliti del composto originario, è necesario analizzare questi ultimi.

Un eccipiente che sia usato per la prima volta in campo farmaceutico deve essere trattato come un principio attivo.

2. *Farmacologia*.

Gli studi farmacologici sono estremamente importanti per capire i processi attraverso i quali il medicinale produce il suo effetto terapeutico; da questo punto di vista tali studi dovrebbero essere trattati nella parte 4.

Essi servono però anche a capire i fenomeni tossicologici. Inoltre, se un medicinale produce effetti farmacologici in assenza di effetti tossici o a dosi inferiori a quelle richieste per provocare la tossicità, tali effetti farmacologici devono essere presi in considerazione nella valutazione dell'innocuità del prodotto.

Pertanto, la documentazione sulla sicurezza deve essere sempre preceduta dai dati relativi alle prove farmacologiche eseguite su animali da laboratorio e dalle informazioni riguardanti le prove cliniche sull'animale di destinazione.

3. *Tossicità*.

3.1 Tossicità per somministrazione unica

Le prove di tossicità per somministrazione unica servono a conoscere:

i possibili effetti di un iperdosaggio nelle specie di destinazione;

i possibili effetti della somministrazione accidentale all'uomo;

le dosi da impiegare nelle prove di tossicità a dosi ripetute.

Tali studi dovrebbero evidenziare gli effetti della tossicità acuta della sostanza nonché il periodo di tempo necessario alla loro manifestazione e remissione.

Tali prove normalmente devono essere eseguite su due o più specie di mammiferi, una delle quali può essere sostituita, all'occorrenza, da una delle specie animali a cui è destinato il medicinale. In genere devono essere usate almeno due diverse vie di somministrazione, una delle quali identica o simile a quella proposta per le specie di destinazione. Qualora sia prevista un'esposizione sostanziale dell'utilizzazione al medicinale, per esempio tramite inalazione o contatto dermico, è necesario studiare le vie di esposizione.

Al fine di ridurre il numero e le sofferenze degli animali trattati si sviluppano continuamente nuove norme per questo tipo di prove; saranno pertanto accettati gli studi svolti in conformità di tali nuove procedure, a condizione che siano adeguatamente convalidate, nonché gli studi svolti secondo orientamenti stabiliti e riconosciuti a livello internazionale.

3.2 Tossicità per somministrazioni ripetute.

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni funzionali e/o patologiche consecutive alla somministrazione ripetuta della sostanza attiva o dell'associazione di sostanze attive in esame ed a stabilire le condizioni della comparsa di tali alterazioni in funzione della posologia.

Nel caso di sostanze o medicinali da somministrare esclusivamente ad animali che non servono a produrre alimenti destinati all'uomo, è generalmente sufficiente condurre una prova di questo tipo su una sola specie di animali da laboratorio; prova che può essere sostenuta da uno studio sugli animali ai quali verrà somministrato il medicinale. La frequenza e la vita d'introduzione nonché la durata della prova dovrebbero essere scelte in funzione delle condizioni di uso clinico proposte; lo sperimentatore deve fornire la giustificazione della durata della sperimentazione e delle dosi scelte.

Nel caso di sostanze o medicinali destinati ad animali da produzione alimentare, le sperimentazioni devono essere effettuate su almeno due specie di mammiferi di cui una non roditrice. Lo sperimentatore deve giustificare la scelta delle specie, tenendo conto dei dati disponibili circa il metabolismo del prodotto negli animali e nell'uomo. La sostanza in esame va somministrata per via orale e la durata della prova non deve essere inferiore a 90 giorni. Lo sperimentatore deve inoltre giustificare chiaramente la modalità e la frequenza delle somministrazioni nonché la durata delle prove.

La dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da far comparire effetti tossici, mentre la dose più bassa non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

La valutazione degli effetti tossici verrà fatta in base all'esame del comportamento, dell'accrescimento, della crasi ematica e delle prove funzionali, specie quelle relative agli organi emuntori, nonché eventualmente in base ai reperti autoptici corredati dei relativi dati istologici. Il tipo e l'estensione di ogni categoria di esame sono scelti in relazione alla specie animale utilizzata ed allo stato delle conoscenze scientifiche.

Nel caso di associazioni nuove di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le prove per somministrazioni ripetute possono, su giustificazione dello sperimentatore, essere semplificate in modo adeguato, salvo il caso in cui l'esame della tossicità abbia messo in evidenza fenomeni di potenziamento o nuovi effetti tossici.

3.3 Tolleranza nelle specie di destinazione.

Dovrebbero essere indicati in dettaglio tutti i sintomi d'intolleranza osservati durante le prove effettuate sugli animali di destinazione conformemente ai requisiti di cui alla parte 4, capitolo I, punto *B*, specificando il tipo di prova, la dose a cui si è manifestata l'intolleranza nonché la specie e la varietà in esame. Dovrebbero inoltre essere indicate tutte le alterazioni funzionali non previste.

3.4 Tossicità riproduttiva compresa la teratogenicità.

3.4.1 Esame della funzione riproduttiva.

Scopo dello studio è di evidenziare eventuali alterazioni della fecondità maschile o femminile o eventuali effetti nocivi per la prole conseguenti alla somministrazione del medicinale o della sostanza in esame.

In caso di sostanze o medicinali per animali da cui si ricavano prodotti alimentari, l'esame della funzione riproduttiva va effettuato su due generazioni e su almeno una specie, generalmente roditrice. La sostanza o il prodotto in esame devono essere somministrati ai maschi e alle femmine a partire da un certo tempo prima dell'accoppiamento fino allo svezzamento della generazione F2. Si devono impiegare almeno tre livelli di dose; la dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da far comparire effetti tossici, mentre la dose più bassa non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

La valutazione degli effetti sulla funzione riproduttiva deve essere effettuata in base all'analisi della fertilità, della gravidanza e del comportamento della madre, all'esame dell'allattamento, dell'accrescimento e dello sviluppo della generazione F1 dal concepimento alla maturità nonché dall'analisi dello sviluppo della generazione F2 fino allo svezzamento.

3.4.2 Esame della tossicità embrio-fetale compresi gli effetti teratogenici.

Nel caso di sostanze o medicinali destinati ad animali da produzione alimentare, tali studi sono obbligatori e devono essere condotti su almeno due specie di mammiferi, di regola roditore e coniglio. Le modalità dell'esperimento (numero di animali, dosi, somministrazione e criteri di valutazione dei risultati) sono determinate tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la pratica viene presentata e del significato statistico che i risultati debbono raggiungere. La prova sui roditori può essere combinata con l'esame della funzione riproduttiva.

Nel caso di sostanze o medicinali non destinati ad animali da produzione alimentare tale esame è richiesto su almeno una specie, che può essere quella di destinazione, se la specialità è destinata ad animali suscettibili di essere utilizzati a scopo di riproduzione.

3.5 Potere mutageno.

Lo studio del potere mutageno serve a rilevare i cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule.

Questo studio è richiesto per qualsiasi nuova sostanza ad uso veterinario.

Il numero, i tipi ed i criteri di valutazione dei risultati saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

3.6 Potere cancerogeno.

Abitualmente vengono richieste sperimentazioni atte a rilevare effetti cancerogeni a lungo termine sugli animali:

per le sostanze che presentano una stretta analogia chimica con composti già riconosciuti cancerogeni;

per le sostanze che durante le prove del potere mutageno abbiano dato risultati indicanti la possibilità di effetti cancerogeni;

per le sostanze che nel corso dello studio tossicologico abbiano provocato manifestazioni sospette.

Le modalità di sperimentazione e la valutazione dei risultati saranno stabilite tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

3.7 Deroghe.

Nel caso di un medicinale destinato ad uso topico, si deve studiare l'assorbimento sistemico nelle specie animali di destinazione. Qualora sia dimostrato che tale assorbimento è trascurabile si possono eliminare le prove di tossicità per somministrazione ripetute, le prove di tossicità riproduttiva e le prove del potere cancerogeno, a meno che:

nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista l'ingestione orale del medicinale da parte dell'animale;

il medicinale possa passare nei prodotti alimentari ottenuti dall'animale trattato (preparati intramammari).

4. *Altri requisiti.*

4.1 Immunotossicità.

Qualora tra gli effetti osservati nel corso delle prove per somministrazioni ripetute su animali figurino alterazioni specifiche del peso e/o del tessuto degli organi linfoidi nonché alterazioni nelle cellule dei tessuti linfoidi, del midollo osseo o dei leucociti periferici, può essere necessario svolgere studi supplementari circa gli effetti del prodotto sul sistema immunitario.

Le modalità di sperimentazione e la valutazione dei risultati saranno stabilite tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

4.2 Proprietà microbiologiche dei residui.

4.2.1 Eventuali effetti sulla flora intestinale dell'uomo.

Il pericolo microbiologico rappresentato dai residui di composti antimicrobici per la flora intestinale degli esseri umani deve essere valutato in base allo stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

4.2.2 Eventuali effetti sui microorganismi utilizzati nella trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

In taluni casi possono essere necessarie sperimentazioni che consentano di appurare se i residui presentano inconvenienti per i processi tecnologici al momento della trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

4.3 Osservazioni sugli esseri umani.

È necessario indicare se i costituenti del medicinale veterinario sono utilizzati come farmaci in terapia umana; in caso affermativo, si dovrebbe presentare una relazione su tutti gli effetti osservati negli esseri umani (compresi gli effetti collaterali) indicandone la causa, al fine di facilitare la valutazione del medicinale veterinario, tenendo conto eventualmente dei risultati sperimentali rilevati in documenti bibliografici: qualora i costituenti del medicinale veterinario non siano usati o non siano più usati come medicinali in terapia umana, se ne dovrebbero indicare i motivi.

5. *Ecotossicità.*

5.1 Lo studio dell'ecotossicità dei medicinali veterinari serve a valutare gli effetti dannosi che il loro impiego può provocare sull'ambiente ed a scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

5.2 La valutazione dell'ecotossicità è obbligatoria per tutte le domande di autorizzazione alla commercializzazione di medicinali veterinari, ad eccezione di quelle presentate in conformità dell'art. 4, comma 1, lettera *l)*, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119.

5.3 Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi.

Nella prima fase si esamina il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto, ai suoi principi attivi o ai suoi metaboliti, tenendo conto:

delle specie di destinazione e delle modalità d'impiego proposte (ad esempio terapia collettiva o terapia individuale);

del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;

dell'eventuale escrezione del prodotto, dei suoi principi attivi o dei suoi metaboliti nell'ambiente da parte degli animali trattati, della sua presenza in tali escreti;

dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

5.4 Nella seconda fase, tenendo conto del grado di esposizione dell'ambiente al prodotto e delle informazioni disponibili circa le proprietà fisicochimiche, farmacologiche e/o tossicologiche del composto, fornite dalle altre prove e sperimentazioni richieste dalla presente direttiva, si dovrà decidere se è necessario svolgere ulteriori studi specifici circa gli effetti del prodotto su particolari ecosistemi.

5.5 Eventualmente può rilevarsi necessario effettuare ulteriori studi, quali:

presenza e comportamento nel suolo;

presenza e comportamento nell'acqua e nell'atmosfera;

effetti sugli organismi acquatici;

effetti su altri organismi a cui il prodotto non è destinato.

Tali studi vanno svolti conformemente ai protocolli riportati nell'allegato V della direttiva 67/548 CEE del Consiglio, modificata da ultimo dalla direttiva 91/632 CEE della Commissione, o, qualora una finalità non sia adeguatamente coperta da questi protocolli, conformemente ad altri protocolli internazionali sul medicinale veterinario e/o sui principi attivi e/o sui metaboliti escreti a seconda dei casi. Il numero, i tipi di prova ed i criteri di valutazione saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

Capitolo II

PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI

Come ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo alle prove di sicurezza deve comprendere:

a) un'introduzione che permetta di inquadrare l'argomento, accompagnata eventualmente dalle citazioni bibliografiche utili;

b) l'identificazione dettagliata della sostanza in esame, ossia:

denominazione internazionale non brevettata (INN);

denominazione dell'Unione internazionale di chimica pura e applicata (IUPAC);

numero del Chemical Abstracts Service (CAS);

classificazione terapeutica e farmacologica;

sinonimi e abbreviazioni;

formula di struttura;

formula bruta;

peso molecolare;

grado d'impurità;

composizione qualitativa e quantitativa delle impurità;

descrizione delle proprietà fisiche;

punto di fusione;

punto di ebollizione;

pressione di vapore;

solubilità in acqua e in solventi organici in g/l, indicando la temperatura;

densità;

spettri di rifrazione, rotazione, ecc.;

c) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove citate in precedenza e la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali, della loro origine, del loro numero e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici (SPF);

d) tutti i risultati, favorevoli o sfavorevoli; i valori originali dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di materiale iconografico;

e) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;

f) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza del prodotto, sul suo margine di sicurezza nell'animale di sperimentazione e in quello di destinazione, sui suoi eventuali effetti secondari, sui campi di applicazione, sulle dosi attive e sulle possibili incompatibilità;

g) una descrizione dettagliata ed una discussione approfondita dei risultati dello studio dei residui presenti nei prodotti alimentari e la valutazione dei pericoli che essi rappresentano per l'uomo. Tale discussione deve essere seguita da proposte intese ad assicurare che ogni rischio per l'uomo venga eliminato mediante l'applicazione di criteri di valutazione riconosciuti sul piano internazionale; a titolo di esempio: dose senza effetto sull'animale, margine di sicurezza, dose giornaliera accettabile (DGA);

h) una discussione approfondita sui pericoli a cui si espongono le persone che preparano il medicinale o che lo somministrano all'animale, seguita da proposte di misure atte a ridurre tali rischi;

i) una discussione completa sui rischi ambientali connessi con l'impiego del medicinale veterinario alle condizioni suggerite, seguita da proposte intese a ridurre tali rischi;

j) quei ragguagli che possono illuminare il clinico sull'utilità del prodotto proposto, corredati di consigli relativi agli effetti collaterali ed alle possibilità di trattamento delle intossicazioni acute nell'animale di destinazione;

k) una relazione conclusiva redatta da un esperto, che offra una completa analisi critica delle informazioni di cui sopra tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, insieme con un riassunto dettagliato dei risultati delle prove d'innocuità e con indicazioni bibliografiche esatte.

B. STUDIO DEI RESIDUI.

Capitolo I

Esecuzione delle prove

1. *Introduzione.*

Ai fini della presente direttiva, per «residui» si intendono tutti i principi attivi o i loro metaboliti presenti nelle carni o negli altri prodotti alimentari che provengono dall'animale al quale il medicinale in questione è somministrato.

La ricerca dei residui si prefigge di accertare la presenza di residui nei prodotti alimentari ricavati da animali precedentemente trattati nonché di determinare, eventualmente, in quali condizioni ed in quale misura i residui compaiono; inoltre quali tempi di attesa devono essere rispettati per poter escludere un pericolo per la salute dell'uomo e/o inconvenienti della trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

La valutazione del pericolo presentato dai residui implica l'accertamento dell'eventuale presenza dei residui negli animali trattati alle condizioni normali di impiego e lo studio degli effetti di questi residui.

Nel caso di medicinali veterinari per animali da cui si ricavano prodotti alimentari, le informazioni e i documenti devono mettere in evidenza:

1) la quantità dei residui del medicinale veterinario, o dei suoi metaboliti, presenti nei tessuti dell'animale trattato o nei prodotti alimentari da esso ottenuti e la durata di tale presenza;

2) la possibilità di stabilire adeguati tempi di attesa che possano essere rispettati in condizioni normali di allevamento, al fine di eliminare i pericoli per la salute del consumatore o gli inconvenienti della trasformazione industriale dei prodotti alimentari;

3) la possibilità di usare sistematicamente metodi analitici adeguati e facili da impiegare per controllare che i tempi di attesa siano rispettati.

2. *Metabolismo e cinetica dei residui.*

2.1 Farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, biotrasformazione, eliminazione).

L'analisi farmacocinetica dei residui del medicinale veterinario serve a studiare l'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'eliminazione del prodotto nelle specie di destinazione.

Il prodotto finale, o un preparato bioequivalente, deve essere amministrato all'animale di destinazione alla dose massima raccomandata.

Per quanto riguarda il metodo di somministrazione, è necessario specificare il grado di assorbimento del medicinale. Per medicinali ad uso topico, se è dimostrato che l'assorbimento sistemico è trascurabile, si possono eliminare gli altri studi dei residui.

È necessario specificare la distribuzione del prodotto nell'animale di destinazione tenendo conto dell'eventuale legame delle proteine plasmatiche, del passaggio nel latte e nelle uova e dell'accumulo di composti lipofilici.

Si devono inoltre descrivere le vie di eliminazione del prodotto dell'animale di destinazione e si devono identificare e caratterizzare i principali metaboliti.

2.2 Deplezione dei residui.

Scopo di tali studi, che permettono di misurare la velocità di deplezione dei residui nell'animale di destinazione in seguito alla somministrazione dell'ultima dose del medicinale, è di determinare i tempi di attesa.

A periodi variabili, dopo l'ultima somministrazione del medicinale all'animale sottoposto all'esperimento, si procede alla determinazione dei residui presenti con l'ausilio di adeguati metodi fisici, chimici o biologici; devono essere precisate le modalità tecniche, l'attendibilità e la sensibilità dei metodi usati.

3. *Metodi di analisi sistematica per la rilevazione dei residui.*

È indispensabile proporre procedure di analisi applicabili negli esami abituali e il cui limite di sensibilità consenta di rivelare con certezza concentrazioni di residui superiori ai limiti consentiti dalla legge.

Il metodo di analisi proposto deve essere descritto in dettaglio, deve essere convalidato e deve poter essere utilizzato in condizioni normali di monitoraggio sistematico dei residui.

È necessario fornire le caratteristiche seguenti:

specificità;

accuratezza, compresa la sensibilità;

precisione;

limite di rilevazione;

limite di quantità;

fattibilità ed applicabilità in condizioni normali di laboratorio;

possibilità di interferenza.

L'adeguatezza del metodo di analisi proposto deve essere valutata tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche e tecniche al momento della presentazione del fascicolo.

Capitolo II

Presentazione delle informazioni e dei documenti

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo allo studio dei residui deve comprendere:

a) una introduzione che permetta di inquadrare l'argomento, accompagnata eventualmente dalle citazioni bibliografiche utili;

b) l'identificazione dettagliata della sostanza in esame, ossia:

composizione;

purezza;

identificazione della partita;

relazione con il prodotto finale;

attività specifica e purezza radiochimica delle sostanze indicate sull'etichetta:

posizione nella molecola degli atomi indicati sull'etichetta:

c) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove citate in precedenza e la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato: della specie, della razza o del ceppo degli animali: della loro origine, del loro numero e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate:

d) tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli: i valori originali dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; i risultati potranno essere corredati di illustrazioni:

e) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute:

f) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti, seguita da proposte circa i limiti massimi dei residui della sostanza attiva contenuta nel prodotto, specificando il residuo marcante ed i tessuti di destinazione, nonché proposte relative ai tempi di attesa necessari ad assicurare che nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati non vi siano residui che possano costituire un pericolo per la salute dei consumatori;

g) una relazione conclusiva redatta da un esperto, che offra una completa analisi critica delle informazioni di cui sopra tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, insieme con un riassunto dettagliato dei risultati dello studio dei residui e con indicazioni bibliografiche esatte.

Parte 4

PROVE PRECLINICHE E CLINICHE

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato a norma dell'art. 4, comma 1, lettera *l)*, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, sono forniti in conformità delle disposizioni dei seguenti capitoli I, II, III.

Capitolo I

Requisiti preclinici

Le prove precliniche servono a stabilire l'attività farmacologica e la tolleranza del prodotto.

A. FARMACOLOGIA.

*A.*1 Farmacodinamica.

Tale studio deve essere condotto in due direzioni distinte:

in primo luogo, si devono descrivere adeguatamente il meccanismo di azione degli effetti farmacologici su cui si basano le applicazioni pratiche previste, esprimendo i risultati sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc.) e possibilmente in confronto con sostanze ad attività nota. Se un principio attivo viene presentato come più efficace, tale differenza deve essere dimostrata e deve risultare statisticamente significativa.

in secondo luogo, si deve dare una valutazione farmacologica globale del principio attivo tenendo conto, in modo particolare, delle possibilità di effetti collaterali. In genere, è opportuno considerare le funzioni principali.

Si deve indicare l'effetto che la via di somministrazione, la composizione, ecc. hanno sull'attività farmacologica del principio attivo.

Tale sperimentazione deve tanto più approfondire quanto più la dose raccomandata si avvicina a quella capace di produrre effetti.

Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimostrazione della loro validità. I dati sperimentali debbono essere presentati per esteso e per certe prove deve essere valutata anche la loro attendibilità statistica.

Salvo adeguata motivazione, si deve esaminare anche l'eventuale variazione quantitativa al ripetersi delle dosi.

Le associazioni di medicinali possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni cliniche. Nel primo caso, lo studio farmacodinamico e o farmacocinetico deve mettere in luce le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso clinico. Nel secondo caso, poiché la giustificazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dall'esperimento clinico, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione sono evidenziabili sull'animale e controllare almeno la portata degli effetti collaterali. Se in un'associazione interviene una nuova sostanza attiva, quest'ultima deve essere stata ampiamente studiata in precedenza.

A.2 Farmacocinetica.

Nel caso di un nuovo principio attivo, le informazioni farmacocinetiche fondamentali sono in generale di grande utilità dal punto di vista clinico.

La farmacocinetica si divide in due settori principali, in base agli obiettivi perseguiti:

i) farmacocinetica descrittiva mirante alla valutazione di parametri fondamentali, quali incidenza corporea, volume (o volumi) di distribuzione, tempo di permanenza medio, ecc.;

ii) impiego di tali parametri per stabilire la relazione tra posologia, concentrazione nel plasma e nei tessuti ed effetti farmacologici, terapeutici e tossici.

Gli studi farmacocinetici sulle specie di destinazione sono generalmente necessari al fine di garantire la massima efficacia e la massima sicurezza dei farmaci da usare ed in particolare sono di estrema utilità al clinico per stabilire la posologia (via e sito di somministrazione, dose, intervallo fra le dosi, numero di somministrazioni, ecc.) e per adeguarla a vari tipi di popolazione in funzione di determinate variabili (età, malattia, ecc.).Tali studi possono essere piu efficienti delle consuete prove di titolazione della dose ed in generale forniscono maggiori informazioni rispetto a queste ultime.

Nel caso di nuove associazioni di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche non sono richieste, a condizione che si possa dimostrare che la somministrazione dei principi attivi sotto forma di associazione fissa non altera le proprietà farmacocinetiche.

A.2.1. Biodisponibilità/Bioequivalenza.

Si procede alla valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza:

in caso di confronto di un prodotto di nuova composizione con una specialità esistente;

in caso di confronto di un nuovo metodo o via di somministrazione con uno già stabilito;

in tutti i casi di cui all'art. 4, comma 1, lettera *l)*, punto 1, 2 e 3, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119.

B. TOLLERANZA NELLE SPECIE DI DESTINAZIONE.

Tali studi, che devono essere effettuati su tutte le specie a cui il medicinale è destinato, consistono in prove di tolleranza locale e generale intese a stabilire la dose tollerata, con adeguato margine di sicurezza, nonché i sintomi clinici di intolleranza utilizzando la via o le vie raccomandate, sempre che possano essere stabiliti aumentando la dose terapeutica e o la durata del trattamento. La relazione sulle prove deve contenere tutte le informazioni circa gli effetti farmacologici attesi e gli effetti collaterali previsti; nel valutare questi ultimi è necessario tenere conto dell'elevato valore degli animali utilizzati.

Il medicinale deve essere somministrato almeno per la via di somministrazione raccomandata.

C. RESISTENZA.

In caso di medicinali utilizzati per la prevenzione o il trattamento di malattie infettive e di infestazioni parassitarie degli animali, occorre fornire i dati relativi alla comparsa di organismi resistenti.

Capitolo II

Requisiti clinici

1. *Principi generali.*

Le prove cliniche servono a mettere in evidenza o a verificare l'effetto terapeutico del medicinale veterinario somministrato alle dosi raccomandate, al fine di precisarne le indicazioni e le controindicazioni per specie, età, razza e sesso, le modalità di impiego, gli eventuali effetti collaterali nonché la sua innocuità alle condizioni normali di impiego.

Salvo giustificativo, le prove cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali testimoni (prove controllate). È opportuno confrontare l'effetto terapeutico ottenuto tanto con quello di un «placebo» quanto con l'assenza di trattamento e/o con quello di un medicinale autorizzato di cui sia noto l'effetto terapeutico. Devono essere indicati tutti i risultati ottenuti, tanto positivi quanto negativi.

Dovranno essere precisati i metodi usati per effettuare la diagnosi. I risultati dovranno essere presentati ricorrendo a criteri quantitativi o a criteri clinici convenzionali. Dovranno essere impiegati e giustificati adeguati metodi statistici.

In caso di medicinali veterinari destinati soprattutto a potenziare la resa utile si dovrà tener conto in modo particolare:

della resa della produzione animale;

della qualità della produzione animale (caratteristiche organolettiche, nutritive, igieniche e tecnologiche);

del rendimento nutritivo e della crescita dell'animale;

dello stato di salute generale dell'animale.

I risultati sperimentali devono essere confermati da dati ottenuti in condizioni reali.

Qualora, per talune indicazioni terapeutiche, il richiedente possa dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sull'effetto terapeutico in quanto:

a) i casi per i quali è indicato il medicinale in questione sono tanto rari che sarebbe illogico obbligare il richiedente a fornire tutte le informazioni;

b) lo stato attuale delle conoscenze scientifiche non consente di dare tutte le informazioni,

l'autorizzazione per l'immissione sul mercato può essere rilasciata soltanto alle seguenti condizioni:

a) la specialità considerata deve essere venduta solo su prescrizione veterinaria e, ove occorra, la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo veterinario;

b) il foglietto illustrativo unito alla specialità e tutte le altre informazioni debbono richiamare l'attenzione del veterinario curante sul fatto che, sotto determinati aspetti che vanno menzionati, le informazioni disponibili sul medicinale sono ancora incomplete.

2. *Esecuzione delle prove.*

Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere svolte secondo un protocollo di prova particolareggiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione dei protocolli di prova e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolgono le prove, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.

È necessario fornire la procedura scritta prestabilita e sistematica riguardante l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle prove cliniche.

Per poter iniziare la prova occorre farsi rilasciare e documentare l'assenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto sul seguito della prova, in merito all'eliminazione degli animali trattati o al loro impiego in prodotti alimentari. Copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, deve essere inserita nella documentazione della prova.

Ad eccezione delle prove svolte con un metodo cieco, le disposizioni dell'articolo 27 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, riguardanti l'etichettatura dei medicinali veterinari si applicano, per analogia, all'etichettatura dei preparati destinati a prove cliniche veterinarie. In ogni caso è obbligatorio apporre all'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie».

Capitolo III

Informazioni e documenti

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo sull'efficacia deve contenere un introduzione in cui si definisce l'argomento e deve riportare i necessari riferimenti bibliografici.

Le informazioni sulle prove precliniche e cliniche devono essere sufficientemente dettagliate per consentire una valutazione obiettiva. È necessario riportare tutte le ricerche e tutte le prove, siano esse favorevoli o sfavorevoli al richiedente.

1. *Risultati delle osservazioni precliniche.*

Se possibile, devono essere fornite informazioni sui risultati:

a) delle prove attestanti le azioni farmacologiche;

b) delle prove attestanti i meccanismi farmacologici che stanno alla base dell'effetto terapeutico;

c) delle prove attestanti i principali processi farmacocinetici.

È necessario descrivere in dettaglio gli eventuali risultati imprevisti ottenuti nel corso delle prove.

Inoltre, per tutti gli studi preclinici devono essere fornite le seguenti informazioni:

a) un sommario;

b) un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; dati relativi a specie, età, peso, sesso, numero, razza o ceppo degli animali; informazioni sulla loro identificazione, sulla dose, sulla via e sul ritmo di somministrazione;

c) la valutazione statistica dei risultati, quando è necessario;

d) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

In caso di omissione totale o parziale di tali dati, è necessario indicarne il motivo.

2.1 Risultati delle osservazioni cliniche.

Tutte le informazioni devono essere fornite da ciascun ricercatore per mezzo di cartelle cliniche individuali per i trattamenti individuali, collettive per i trattamenti collettivi.

I dati di cui si dispone sono presentati nel modo seguente:

a) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore;

b) luogo e data del trattamento effettuato, nonché nome e indirizzo del proprietario degli animali;

c) informazioni sul protocollo di prova, precisando i metodi impiegati, compreso il metodo di randomizzazione e metodo cieco, informazioni quali via e ritmo di somministrazione, dose, identificazione degli animali sottoposti alla prova, specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;

d) condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando la natura e la qualità degli additivi eventualmente contenuti nel mangime;

e) anamnesi quanto più completa possibile, insorgenza e decorso di malattie eventualmente intercorrenti;

f) diagnosi e mezzi usati per effettuarla;

g) sintomi, e gravità della malattia, se possibile secondo criteri usuali;

h) l'indicazione esatta della specialità usata nella prova clinica;

i) posologia del medicinale, modalità, via e frequenza di somministrazione ed eventualmente precauzioni prese nel momento della somministrazione (durata dell'iniezione, ecc.);

j) durata del trattamento e successivo periodo di osservazione;

k) tutte le precisazioni sui medicinali diverse da quelle in esame, somministrati nel periodo della ricerca, precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata e in quest'ultimo caso tutte le indicazioni sulle intenzioni rilevate;

l) tutti i risultati delle prove cliniche (compresi i risultati sfavorevoli o negativi) con annotazione completa delle osservazioni cliniche e dei risultati ottenuti con metodi di indagine obiettiva (analisi di laboratorio, prove funzionali) necessari ai fini della valutazione della domanda; devono essere indicati i metodi applicati nonché il significato da attribuire ai vari scarti accertati (varianza del metodo, varianza individuale, influenza del trattamento); la massima in luce dell'effetto farmacodinamico nell'animale non e sufficiente, da sola, a giustificare conclusioni quanto a un eventuale effetto terapeutico;

m) tutte le informazioni relative agli effetti imprevisti constatati, nocivi o non nocivi, e le misure prese in conseguenza; se possibile, deve essere studiata la relazione di causa effetto;

n) incidenza sulla resa utile degli animali (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte e nella riproduzione);

o) incidenza sulla qualità dei prodotti alimentari ricavati da animali trattati, in particolare nel caso di medicinali destinati ad incrementare la produzione;

p) conclusione su ciascun caso individuale o, per i trattamenti collettivi, su ciascun caso collettivo.

L'eventuale mancanza di uno o più elementi di cui ai punti da *a)* a *n)* deve essere giustificata.

Il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale veterinario prende tutte le disposizioni necessarie per garantire che i documenti originali sui quali sono basati i dati forniti siano conservati per un periodo di almeno cinque anni a decorrere dalla data di scadenza dell'autorizzazione del prodotto.

2.2 Sommario e conclusioni.

Le osservazioni di ogni prova clinica devono essere riassunte ricapitolando le prove e i relativi risultati e indicando, in particolare, quanto segue:

a) il numero di controlli, il numero di animali trattati individualmente o collettivamente, ripartiti per specie, razza o ceppo, età e sesso;

b) il numero di animali sui quali le prove sono state interrotte prima del termine nonché i motivi dell'interruzione;

c) per gli animali di controllo precisare se:

non sono stati sottoposti ad alcun trattamento terapeutico;

hanno ricevuto un «placebo»;

hanno ricevuto un altro medicinale autorizzato ad effetto noto;

hanno ricevuto il principio attivo in esame attraverso un altro preparato o mediante un'altra via di somministrazione;

d) la frequenza degli effetti collaterali constatati;

e) osservazioni relative all'incidenza sulla resa utile (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte, nella riproduzione e nella qualità dei prodotti alimentari);

f) precisazioni sui soggetti che presentano sensibilità particolare a causa della loro età, della loro condizione di stabulazione e di alimentazione, della loro destinazione o soggetti per i quali deve essere tenuto in considerazione il particolare stato fisiologico o patologico;

g) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove.

Il ricercatore dovrà infine trarre conclusioni generali pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sull'innocuità alle condizioni di impiego proposte, sull'efficacia terapeutica del medicinale con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e alle controindicazioni, alla posologia e alla durata media del trattamento ed eventualmente alle interazioni constatate con altri medicinali o additivi alimentari, alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici da sovradosaggio.

Nel caso di associazioni fisse, il ricercatore dovrà inoltre fornire dati circa l'innocuità e l'efficacia del prodotto rispetto a quelle dei suoi principi attivi somministrati separatamente.

3. *Relazione conclusiva.*

La relazione conclusiva deve essere redatta da esperti e deve contenere una completa analisi critica delle informazioni precliniche e cliniche, tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, nonché un riassunto dettagliato dei risultati delle prove e delle sperimentazioni presentate, insieme con indicazioni bibliografiche esatte.

TITOLO II

REQUISITI DEI MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

Fatti salvi i requisiti specifici definiti dalla legislazione comunitaria per quanto riguarda il controllo e l'eradicazione di malattie animali, i seguenti requisiti saranno applicati ai prodotti medicinali veterinari immunologici.

Parte 5

SOMMARIO DEL FASCICOLO

A. DATI AMMINISTRATIVI.

Il medicinale che forma oggetto della domanda deve essere identificato mediante il nome, il nome dei principi attivi, la concentrazione, la forma farmaceutica, il metodo e la via di somministrazione e la presentazione finale, compresa la confezione.

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti (fabbricante del prodotto finito e fabbricante fabbricanti del principio attivo dei principi attivi), le sedi delle diverse fasi di fabbricazione ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed i titoli dei fascicoli di cui si compone la domanda ed indicare, se del caso, i campioni presentati.

Ai dati amministrativi devono essere allegate copie di un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medicinale, ai sensi dell'articolo 7 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119 (unitamente ad una breve descrizione del luogo di produzione). Va inoltre fornito l'elenco degli organismi manipolati nel luogo di produzione.

Il richiedente deve presentare l'elenco dei Paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i sommari delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'art. 4, comma 1, lettera *m)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei Paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

B. SOMMARIO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO.

Il richiedente propone un sommario delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'art. 4, comma 3, lettera *m)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119.

Egli presenta inoltre uno o più campioni o fac-simili della confezione messa in vendita, compreso il foglietto illustrativo, se richiesto.

C. RELAZIONI DI ESPERTI.

In conformità dell'art. 4, commi 7 e 8, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, su tutti gli aspetti della documentazione è necessario presentare relazioni di esperti.

Ciascuna di tali relazioni consiste in una valutazione critica delle varie prove e o sperimentazioni effettuate conformemente alla presente direttiva e deve riportare tutti i dati utili alla valutazione.

L'esperto non deve limitarsi ad esporre brevemente i fatti, ma deve dichiarare se ritiene che il prodotto offra sufficienti garanzie per quanto riguarda la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

Alla relazione dell'esperto deve essere allegato un breve riassunto dei dati più importanti, presentati ove possibile sotto forma di tabella o di grafico. La relazione dell'esperto e il riassunto devono contenere precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.

Ogni relazione di esperto deve essere redatta da una persona che possieda le qualifiche e l'esperienza necessaria. L'esperto deve apporre la data e la firma alla relazione ed allegarvi una breve descrizione della sua formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto ed il richiedente.

Parte 6

PROVE ANALITICHE (FISICO-CHIMICHE, BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE) DEI MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

Tutti i procedimenti seguiti per le prove devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono corrispondere a procedimenti convalidati; occorre inoltre presentare i risultati degli studi di convalida.

Tutti i provvedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti; il materiale speciale che potrebbe essere impiegato deve formare oggetto di una descrizione sufficiente, eventualmente corredata di grafico. La formula dei reattivi di laboratorio deve essere all'occorrenza integrata dall'indicazione del metodo di preparazione. Nel caso di procedimenti di prova già descritti nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento sufficientemente particolareggiato alla farmacopea in questione.

A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI.

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, in virtù dell'art. 4, comma 1, lettera *c)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Composizione qualitativa.

1. Per «composizione qualitativa» di tutti i componenti della specialità s'intende la designazione o la descrizione:

del principio o dei principi attivi;

dei costituenti dei coadiuvanti;

dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i conservanti, gli stabilizzanti, gli emulsionanti, i coloranti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, i composti marcanti, ecc.;

dei costituenti della forma farmaceutica somministrata agli animali.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica degli strumenti impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione della specialità in questione e che sono forniti insieme al prodotto.

2. Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti della specialità bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 4, comma 1, lettera *c)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119:

per i prodotti elencati nella Farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione;

per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dell'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per i prodotti privi di denominazione comune internazionale e di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;

per le sostanze coloranti, la designazione medicante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE.

Composizione quantitativa.

3. Per indicare la «composizione quantitativa» dei principi attivi di un medicinale veterinario ad azione immunologica si deve precisare, se possibile, il numero di organismi, il contenuto proteico specifico, il peso, il numero di unità internazionali (UI) o di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume e per quanto riguarda il coadiuvante e i costituenti dell'eccipiente, il peso ed il volume di ciascuno di essi tenendo conto delle informazioni richieste al seguente paragrafo **B**.

Nei casi in cui è stata definita un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima.

Le unità di attività biologica per cui non esistono dati pubblicati vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca sull'attività dei costituenti, indicando ad esempio l'effetto immunologico su cui è basato il metodo di determinazione della dose.

4. Sviluppo dei medicinali.

Si deve fornire una spiegazione per quanto riguarda la scelta della composizione, corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore e deve essere dimostrata l'efficacia di ciascun sistema di conservazione.

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI PREPARAZIONE DEL PRODOTTO FINITO.

La «descrizione del metodo di preparazione», da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione per l'immissione sul mercato ai sensi dell'articolo 4, comma 1, lettera *d)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione (compresi i processi di purificazione), che consenta di valutare la possibilità di riprodurre il processo di fabbricazione e di riconoscere gli eventuali effetti negativi sul prodotto finito, come la contaminazione microbica;

in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità del prodotto finito;

menzione delle sostanze che non possono essere recuperate nel corso della fabbricazione;

informazioni sulla miscela, indicando la quantità di tutte le sostanze impiegate;

indicazione degli stadi della produzione durante i quali sono effettuati i prelievi di campioni per prove in corso di fabbricazione.

C. PRODUZIONE E CONTROLLO DELLA MATERIE PRIME

Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti usati nella produzione del medicinale veterinario ad azione immunologica. I mezzi di coltura utilizzati per la produzione del principio attivo sono considerati come un singolo materiale di partenza.

Nel caso di:

un principio attivo che non è descritto nella Farmacopea europea né nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, oppure

un principio attivo descritto nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, fabbricato con un procedimento che può lasciare impurità non precisate nella monografia della farmacopea, per le quali la monografia non può garantire un controllo adeguato,

fabbricato da una persona diversa dal richiedente, quest'ultimo può stabilire che la descrizione particolareggiata del metodo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e della procedura di convalida sia sottoposta direttamente dal fabbricante del principio attivo alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per la specialità in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Occorre sottoporre alle autorità competenti tutti i documenti e le specifiche riguardanti la domanda di modifica.

Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 4, comma 1, lettere *i)* ed *e)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, comprendono i risultati delle prove in merito al controllo di qualità di tutti i componenti impiegati e devono essere presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. *Materie prime iscritte nelle farmacopee.*

L'osservanza delle monografie della Farmacopea europea è obbligatoria per tutti i prodotti che vi figurano.

Per gli altri prodotti, il Ministro della sanità può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul territorio nazionale, il rispetto della Farmacopea ufficiale.

Le conformità dei componenti alle prescrizioni della Farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'art. 4, comma 1, lettera *i)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Qualora una sostanza non sia descritta nè nella Farmacopea europea nè in una delle farmacopee degli Stati membri, può essere autorizzato il riferimento alla farmacopea di un Paese terzo; in questo caso si deve presentare la monografia corredata, eventualmente, della traduzione di cui il richiedente sarà responsabile.

Le sostanze debbono soddisfare ai requisiti fissati dalla direttiva 78/25/CEE.

Le prove correnti da eseguire su ciascuna partita di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea a cui si fa riferimento, occorre attestare che le materie prime soddisfano ai requisiti di qualità di tale farmacopea.

Qualora una specificazione o altri requisiti contenuti in una monografia della Farmacopea europea o della Farmacopea nazionale o di quella di un'altro Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, il Ministero della sanità può esigere più adeguate specificazioni dal responsabile dell'immissione sul mercato.

Esse ne informano le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il responsabile dell'immissione sul mercato della specialità deve fornire alle autorità competenti della farmacopea in questione tutte le informazioni riguardanti le insufficienze e le specifiche aggiunte.

Qualora una materia prima non sia descritta nè nella Farmacopea europea, nè in una delle farmacopee degli Stati membri, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un Paese terzo. In questo caso il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, della convalida delle procedure utilizzate nella monografia ed eventualmente della traduzione. Per i principi attivi, è necessario fornire la dimostrazione che la monografia è atta a controllarne la qualità.

2. *Materie prime non iscritte in una farmacopea.*

2.1 Materie prime di origine biologica.

La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia.

La produzione di vaccini deve basarsi, se possibile, su un sistema di lotti di semenze o su banche di cellule prestabilite. Per i sieri va indicato lo stato di salute generale e le condizioni immunologiche degli animali donatori e vanno utilizzati materiali sorgente provenienti da banche di semenza definite.

L'origine e l'anamnesi delle materie prime deve essere descritta e documentata. Per le materie prime ricavate con metodi d'ingegneria genetica è necessario fornire informazioni quali la descrizione delle cellule o dei geni di origine, la costruzione del vettore che consente l'espressione (nome, origine e funzione del replicone, del promotore, dell'intensificatore e degli altri elementi regolatori), il controllo del frammento di DNA o di RNA effettivamente inserito, le sequenze oligonucleotidiche del vettore plasmidico delle cellule, il plasmide usato per la cotrasduzione, i geni aggiunti o eliminati, le proprietà biologiche della costruzione finale e dei geni espressi, il numero della copia e la stabilità genetica.

Per semenze, banche di cellule e sieri destinati alla produzione di sieri immunizzanti è necessario effettuare prove per accertarsi della loro identità e della presenza di agenti avventizi.

Per tutte le sostanze di origine biologica impiegate in qualunque fase del processo di fabbricazione si devono fornire le seguenti informazioni:

dati circa l'origine delle sostanze;

dati sui metodi di lavorazione, di purificazione e d'inattivazione nonchè informazioni relative alla convalida di tali procedimenti ed ai metodi di controllo in fase di fabbricazione;

particolari circa le prove di contaminazione effettuate su ciascun lotto della sostanza.

Se la presenza di agenti avventizi si rivela certa o probabile le sostanze devono essere scartate e possono essere utilizzate soltanto in circostanze del tutto eccezionali, qualora la lavorazione successiva garantisca l'eliminazione e o l'inattivazione di tali agenti; l'eliminazione e/o l'inattivazione vanno dimostrate.

In caso di utilizzazione di banche di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non sono state modificate fino al massimo livello dei passaggi effettuati in fase di produzione.

Nel caso di vaccini vivi è necessario dimostare la stabilità delle caratteristiche di attenuazione della semenza.

Se necessario, devono essere forniti i campioni della materia prima di origine biologica e dei reagenti usati nelle procedure di prova affinché l'autorità competente possa procedere alle prove di verifica.

2.2 Materie prime di origine non biologica.

La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia comprendente i seguenti punti:

la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati al paragrafo *A*, punto 2, integrata con sinonimi commerciali o scientifici;

la descrizione della materia prima redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea europea;

la funzione della materia prima;

i metodi di identificazione;

la purezza deve essere descritta in funzione del complesso delle impurità prevedibili, in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se necessario, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un influenza negativa sulla stabilità della specialità o perturbare i risultati analitici; è richiesta una breve descrizione delle prove svolte per stabilire la purezza di ciascun lotto della sostanza;

le eventuali precauzioni speciali di conservazione della materia prima e, se necessario, il periodo massimo di conservazione.

D. CONTROLLI DURANTE LA FABBRICAZIONE.

1. Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione per l'immissione in commercio ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettere *i)* ed *l)*, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi allo scopo di accertare la regolarità dei processi di fabbricazione del prodotto finito.

2. Per i vaccini inattivati o detossificati, le prove d'inattivazione e di detossificazione vanno effettuate per ogni serie prodotta subito dopo il processo di inattivazione o di detossificazione.

E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO.

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettere *i)* ed *l)*, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, comprendono informazioni che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito. Qualora esistano monografie adeguate, se per le prove sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nella Farmacopea europea o, in mancanza, nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica. La domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni parte di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti di rilascio.

1. *Caratteri generali del prodotto finito.*

Alcuni controlli dei caratteri generali devono figurare obbligatoriamente tra le prove del prodotto finito, anche se sono stati effettuati nel corso della fabbricazione.

Tali controlli riguardano, ogniqualvolta sia necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche, chimiche o microbiologiche, le proprietà fisiche quali densità, pH, indice di rifrazione, ecc. Per ognuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso, le specifiche ed i limiti di tolleranza.

2. *Identificazione e dosaggio del principio attivo e dei principi attivi.*

Per tutte le prove, i procedimenti di analisi del prodotto finito vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli senza difficoltà.

Il dosaggio dell'attività biologica del principio attivo o dei principi attivi deve essere eseguito su un campione rappresentativo della partita di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose analizzate separatamente.

Se necessario, deve essere svolta una prova specifica di identificazione.

In alcuni casi eccezionali nei quali, ai fini del dosaggio dei principi attivi, numerosi o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che uno o più principi attivi non siano dosati nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati in una fase intermedia della fabbricazione, il più vicino possibile al termine di tale processo. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Tale tecnica semplificata deve essere integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle autorità competenti di verificare che il medicinale veterinario ad azione immunologica posto in commercio sia conforme alla sua formula.

3. *Identificazione e dosaggio dei coadiuvanti.*

A condizione di disporre di adeguate procedure di prova, è necessario verificare nel prodotto finito la quantità e la natura del coadiuvante e dei suoi costituenti.

4. *Identificazione e dosaggio dei costituenti dell'eccipiente.*

Nella misura in cui ciò sia necessario, i costituenti dell'eccipiente debbono essere oggetto almeno di prove di identificazione.

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare che essi siano permessi ai sensi della direttiva 78/25/CEE.

Sono obbligatorie una prova limite superiore e inferiore per gli agenti conservanti e una prova limite superiore per qualsiasi altro costituente dell'eccipiente in grado di provocare una reazione sfavorevole.

5. *Prove di innocuità.*

Indipendentemente dai risultati delle prove presentate conformemente alla parte 7 del presente allegato, sono richieste informazioni circa le prove di innocuità, che di preferenza consisteranno in studi di sovradosaggio effettuati su almeno una delle specie di destinazione più sensibili e per la via di somministrazione che presenta il maggior rischio tra quelle raccomandate.

6. *Prova della sterilità e della purezza.*

Nell'intento di dimostrare l'assenza di contaminazione da parte di agenti avventizi o di altre sostanze, dovranno essere svolte prove adeguate a seconda del tipo del medicinale veterinario ad azione immunologica, del metodo e delle condizioni di preparazione.

7. *Inattivazione.*

Se del caso, la prova di inattivazione deve essere svolta sul prodotto nel suo contenitore finale.

8. *Umidità residua.*

La prova dell'umidità residua deve essere effettuata su ogni partita di prodotto liofilizzato.

9. *Omogeneità dei lotti.*

Al fine di garantire che l'efficacia del prodotto sia la stessa per tutti i lotti e di dimostrare la conformità alle specifiche, sono obbligatorie su ogni partita di prodotto finale prove di efficacia con l'impiego di metodi in vivo o in vitro comportanti, se possibile, opportuni materiali di riferimento, con adeguati limiti di tolleranza; in taluni casi eccezionali, le prove di efficacia possono essere effettuate in una fase intermedia, quanto più vicina possibile al termine del processo di fabbricazione.

F. PROVE DI STABILITÀ.

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettere *f)* ed *l)*, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere le prove che hanno permesso di determinare il periodo di validità; tali prove, che sono obbligatoriamente in tempo reale, devono essere effettuate su un numero di lotti sufficiente in base al processo di produzione descritto e sui prodotti inseriti nei recipienti finali; tali studi comprendono prove di stabilità biologica e fisico-chimica.

Le conclusioni devono comprendere i risultati delle analisi che giustificano la durata di validità proposta alle condizioni di conservazione raccomandate.

In caso di prodotti da somministrare nel cibo, devono essere fornite le informazioni necessarie circa il periodo di validità del prodotto per ciascuna fase di miscelatura effettuata conformemente alle istruzioni.

Se il prodotto finito deve essere ricostituito prima di essere somministrato, è necessario specificare il periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito, insieme con i dati che giustificano tale periodo.

Parte 7

PROVE DI SICUREZZA

A. INTRODUZIONE.

1. Le prove di sicurezza servono a mettere in evidenza i rischi che possono derivare dall'impiego del medicinale sugli animali alle condizioni proposte; tali rischi devono essere valutati in relazione ai potenziali effetti benefici del prodotto.

Qualora i medicinali veterinari ad azione immunologica siano costituiti da organismi viventi, suscettibili in particolare di essere eliminati da animali vaccinati, è necessario valutare l'eventuale pericolo per gli animali non vaccinati della stessa specie o di altre specie eventualmente soggette ad esposizione.

2. Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera *c)* del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, devono essere forniti in conformità delle prescrizioni del paragrafo *B* seguente.

3. Gli Stati membri vigilano affinché le prove siano eseguite conformemente ai principi di buona pressi di laboratorio stabiliti nella direttiva 87/18/CEE e nel decreto del Presidente dellla Repubblica 27 gennaio 1992, n. 120.

B. REQUISITI GENERALI.

1. *Sicurezza della somministrazione di una dose unica.*

Il medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere somministrato alla dose consigliata e per ciascuna via di somministrazione raccomandata ad animali di ogni specie e categoria di destinazione, compresi quelli in età minima di somministrazione. È necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistemiche e locali. Se del caso, si deve procedere ad esami *post mortem* macroscopici del sito d'iniezione. E' necessario registrare altri dati obiettivi, quale la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Il periodo di osservazione e di esame degli animali deve protrarsi finché non vi sia la certezza che le reazioni siano cessate definitivamente; la sua durata non può comunque essere inferiore a 14 giorni a partire dalla data di somministrazione.

2. *Sicurezza della somministrazione di una dose eccessiva.*

È necessario somministrare una dose eccessiva del medicinale per ciascuna via di somministrazione raccomandata ad animali appartenenti alle categorie più sensibili delle specie di destinazione. E' necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistematiche e locali. Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Il periodo di osservazione e di esame degli animali è di almeno 14 giorni a partire dalla data della somministrazione.

3. *Sicurezza della somministrazione ripetuta di una dose.*

La prova della somministrazione ripetuta di una dose puo essere necessaria per evidenziare gli effetti negativi consecutivi a tale somministrazione. Queste prove devono essere effettuate sulle categorie più sensibili delle specie di destinazione, mediante la via di somministrazione raccomandata.

Gli animali devono essere tenuti in osservazione per almeno 14 giorni a partire dalla data dell'ultima somministrazione al fine di esaminare i sintomi di eventuali reazioni sistemiche e locali.

Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

4. *Esame della funzione riproduttiva.*

Tale studio va effettuato qualora dai dati emergano elementi atti a far sospettare che la materia prima da cui viene ricavato il prodotto rappresenti un pericolo. In tal caso va esaminata la resa riproduttiva dei maschi e delle femmine non gravide e gravide, alla dose raccomandata e per ciascuna delle vie di somministrazione raccomandate; dovranno inoltre essere studiati gli effetti nocivi sulla prole nonché gli effetti teratogenici e abortivi.

Tali prove possono far parte degli studi di sicurezza descritti al precedente punto 1.

5. *Esame delle funzioni immunologiche.*

Qualora il medicinale veterinario ad azione immunologica sia suscettibile d'influenzare il sistema immunitario dell'animale vaccinato o della sua prole, è necessario effettuare adeguate prove delle funzioni immunologiche.

6. *Requisiti speciali per i vaccini vivi.*

6.1 Trasmissione dell'agente immunologico del vaccino.

La trasmissione dell'agente immunologico degli animali vaccinati a quelli non vaccinati deve essere esaminata impiegando tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare tale trasmissione. Potrebbe essere inoltre necessario studiare la trasmissione a specie diverse da quelle di destinazione, che siano particolarmente ricettive all'agente immunologico di un vaccino vivo.

6.2 Diffusione all'interno dell'animale vaccinato.

È necessario analizzare feci, urina, latte, uova, secrezione nasali o altre al fine di individuare la presenza dell organismo. Può inoltre essere necessario studiare la diffusione dell'agente immunologico del vaccino all'interno del corpo ed in particolare nei siti più propizi alla sua riproduzione. Tali prove sono obbligatorie nel caso di vaccini vivi per zoonosi radicate in animali da cui si ricavano prodotti alimentari.

6.3 Tendenza alla virulenza del vaccini attenuati.

Tale proprietà deve essere analizzata con materiale proveniente dal passaggio meno attenuato tra la semenza di partenza e il prodotto finale. La vaccinazione iniziale deve essere applicata usando; tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare la virulenza. Devono essere effettuati almeno cinque passaggi consecutivi in animali appartenenti alle specie di destinazione. Se ciò non fosse tecnicamente possibile, a causa dell'incapacità degli organismi di riprodursi in modo adeguato, si deve realizzare il maggior numero possibile di passaggi nelle specie di destinazione. Eventualmente si può effettuare la propagazione in vitro dell'organismo fra i vari passaggi in vivo. I passaggi devono essere compiuti usando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare la virulenza.

6.4 Proprietà biologiche dell'agente immunologico del vaccino.

Potrebbe essere necessario effettuare altre prove per determinare nel modo più accurato le proprietà biologiche intrinseche dell'agente immunologico del vaccino (ad esempio il neurotropismo).

6.5 Ricombinazione o riordinamento genomico degli agenti immunologici.

Deve essere discussa la probabilità di ricombinazione o di riordinamento genomico con agenti immunologici presenti sul posto o con altri.

7. *Studio dei residui.*

Normalmente, per i medicinali veterinari ad azione immunologica non è necessario procedere allo studio dei residui. Tuttavia, qualora per produrre il farmaco siano stati impiegati coadiuvanti e o conservanti, è necessario considerare l'eventuale presenza di residui nei prodotti alimentari e, se del caso, studiarne gli effetti. Inoltre, nel caso di vaccini vivi per zoonosi, può essere richiesta la determinazione dei residui nella zona dell'iniezione, oltre alle prove esposte al precedente punto 6.2.

Deve essere proposto un tempo di attesa, la cui durata sarà giustificata in base ai risultati dello studio dei residui.

8. *Interazioni.*

È necessario indicare tutte le interazioni note con altri prodotti.

D. STUDI IN CAMPO.

Salvo giustificativo, i risultati delle prove di laboratorio devono essere integrati con dati ricavati da studi in campo.

E. ECOTOSSICITÀ.

Lo studio dell'ecotossicità dei medicinali veterinari ad azione immunologica serve a valutare gli effetti dannosi che il loro impiego può provocare sull'ambiente ed a scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

La valutazione dell'ecotossicità è obbligatoria per tutte le domande di autorizzazione all'immissione sul mercato di medicinali veterinari ad azione immunologica, ad eccezione di quelle presentate in conformità dell'art 4, comma 1, lettera *l)*, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n 119

Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi

Nella prima fase, che è obbligatoria, si esamina il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto, ai suoi principi attivi o ai suoi metaboliti, tenendo conto:

delle specie di destinazione e delle modalità d'impiego proposte (ad esempio terapia collettiva o terapia individuale),

del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;

dell'eventuale escrezione del prodotto, dei suoi principi attivi o dei suoi metaboliti nell'ambiente da parte degli animali trattati; della sua presenza in tali escreti,

dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

Se i risultati della prima fase indicano la possibilità di esposizione dell'ambiente al prodotto, il richiedente deve procedere alla seconda fase per valutare l'eventuale ecotossicità del farmaco, tenendo conto del grado e della durata di esposizione e delle informazioni disponibili circa le proprietà fisico-chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche del composto, fornite dalle altre prove e sperimentazioni richieste dalla presente direttiva. Se del caso, si dovranno svolgere ulteriori ricerche sugli effetti del prodotto (su suolo, acqua, aria, sistemi acquatici, organismi diversi da quelli di destinazione).

Tali studi supplementari vanno svolti conformemente ai protocolli riportati nell'allegato V alla direttiva 67/548/CEE concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose, modificata da ultimo dalla direttiva 91/632 CEE o, qualora una finalità non sia adeguatamente coperta da questi protocolli, conformemente ad altri protocolli internazionali sul medicinale veterinario immunologico e/o sui principi attivi e/o sui metaboliti escreti, a seconda dei casi Il numero, i tipi di prova ed i criteri di valutazione saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo

Parte 8

PROVE DI EFFICACIA

A INTRODUZIONI

1 Queste prove servono a dimostrare o a confermare l'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica. Tutte le dichiarazioni del richiedente circa le proprietà, gli effetti e l'uso del prodotto devono essere convalidate dai risultati di prove specifiche da inserire nella domanda di autorizzazione alla commercializzazione.

2. Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione alla commercializzazione ai sensi dell'art 4, comma 1, lettera *l)*, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n 119, sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni

3 Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere svolte secondo un protocollo di prova particolareggiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione Durante l'elaborazione dei protocolli di prova e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolgono le prove, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario

È necessario fornire la procedura scritta prestabilita e sistematica riguardante l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle prove cliniche.

4. Per poter iniziare la prova occorre farsi rilasciare e documentare l'assenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto sul seguito della prova, in merito all'eliminazione degli animali trattati o al loro impiego in prodotti alimentari. Copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, deve essere inserita nella documentazione della prova.

5 Ad eccezione delle prove svolte con un metodo cieco, le disposizioni dell'art. 27 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n 119, si applicano, per analogia, all'etichettatura dei preparati destinati a prove cliniche veterinarie In ogni caso è obbligatorio apporre sull'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie»

B REQUISITI GENERALI

1. La scelta degli agenti immunologici del vaccino deve essere giustificata in base a dati epizoologici

2 Le prove di efficacia svolte in laboratorio devono essere prove controllate, in particolare con animali non trattati.

In generale, tali prove devono essere integrate con sperimentazioni svolte in condizioni reali, in particolare con animali testimoni non trattati.

Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti, il richiedente deve dimostrare la validità di tutti i metodi impiegati e presentare i risultati nel modo più preciso.

È indispensabile presentare tutti i risultati ottenuti, siano essi favorevoli o sfavorevoli.

3 L'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere dimostrata per ciascuna categoria delle specie di destinazione per cui si raccomanda la vaccinazione, mediante tutte le vie di somministrazione indicate a secondo la posologia proposta. Deve essere valutata l'influenza degli anticorpi acquisiti passivamente e maternamente sull'efficacia del vaccino Tutte le affermazioni riguardanti l'inizio e la durata dell'immunità devono essere comprovate da dati sperimentali.

4. Nel caso di associazioni plurivalenti di farmaci ad azione immunologica per uso veterinario deve essere dimostrata l'efficacia di ciascuno dei componenti. Se viene raccomandata la somministrazione del prodotto contemporaneamente o in associazione con un altro medicinale veterinario, la compatibilità dei due farmaci deve essere dimostrata

5 Qualora la specialità faccia parte di un sistema di vaccinazione raccomandato dal richiedente, è necessario dimostrare l'effetto innescante o sinergico del farmaco o il suo contributo all'efficacia del sistema.

6 La dose da impiegare è la quantità di prodotto che si raccomanda di usare e che presenta il minimo titolo o l'efficacia minima ai fini dichiarati nella domanda

7 I campioni da usare per le prove di efficacia devono essere prelevati da uno o più lotti prodotti secondo il processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione alla commercializzazione

8 Per i medicinali diagnostici ad azione immunologica da somministrare agli animali il richiedente ha il dovere di specificare come devono essere interpretate le reazioni al prodotto

C. PROVE DI LABORATORIO

1 In linea di principio la dimostrazione dell'efficacia deve essere effettuata, in condizioni di laboratorio adeguatamente controllate, mediante «challenge» in seguito alla somministrazione del medicinale all'animale di destinazione alle condizioni d'impiego raccomandate Per quanto possibile, le condizioni in cui viene effettuata la prova di «challenge» devono simulare la situazione infettiva naturale, ad esempio per quanto riguarda la quantità di organismo «challenge» e la loro via di somministrazione

2. Se possibile, si deve specificare e documentare il sistema immunitario (classi di immunoglobuline locali/generali, a mediazione cellulare/umorali) che viene messo in moto in seguito alla somministrazione del medicinale veterinario ad azione immunologica agli animali di destinazione mediante la via raccomandata

D SPERIMENTAZIONI IN CAMPO

1 Salvo giustificativo, i risultati delle prove di laboratorio devono essere integrati con dati ricavati da sperimentazioni in campo

2 Nei casi in cui le prove di laboratorio non servono a comprovare l'efficacia, ci si può limitare alle sperimentazioni in campo.

Parte 9

INFORMAZIONI E DOCUMENTI RIGUARDANTI LE PROVE DI SICUREZZA E DI EFFICACIA DEI MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

A. INTRODUZIONE.

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo allo studio della sicurezza e dell'efficacia deve comprendere un'introduzione, in cui viene inquadrato l'argomento e vengono indicate le prove effettuate conformemente alle prescrizioni delle parti 7 e 8, nonché un sommario e citazioni bibliografiche. L'eventuale omissione di prove o sperimentazioni prescritte nelle parti 7 e 8 deve essere dichiarata e giustificata.

B. STUDI DI LABORATORIO.

Per ognuna delle prove è necessario fornire:

1) un sommario;

2) il nome dell'organismo che ha effettuato le prove;

3) un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali, della loro categoria, origine, identità e del loro numero, delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate (precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici e/o da anticorpi specifici e indicando il tipo e la quantità degli eventuali additivi contenuti nell'alimentazione); della posologia, della via e delle date di somministrazione nonché dei metodi statistici impiegati;

4) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;

5) tutte le osservazioni collettive ed individuali e tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli (con relativi scarti medi e deviazioni standard); i valori dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; i dati originali dovranno essere presentati sotto forma di tabella; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di registrazioni, fotomicrografie, ecc.;

6) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali osservati;

7) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;

8) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;

9) insorgenza e decorso di tutte le malattie intercorrenti;

10) tutte le informazioni relative ai medicinali (diversi dalla specialità in esame) che si sono dovuti somministrare nel corso della prova;

11) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

C. STUDI IN CAMPO.

Le informazioni riguardanti tali prove devono essere sufficientemente dettagliate affinché possa essere formulato un giudizio obiettivo.

Esse comprendono:

1) un sommario;

2) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore;

3) luogo e data della somministrazione, nome e indirizzo del proprietario dell'animale o degli animali;

4) informazioni dettagliate sul protocollo di prova, che forniscano la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della via e del ritmo di somministrazione, della dose, delle categorie di animali, della durata dell'osservazione, della risposta sierologica e di altri esami svolti sugli animali in seguito alla somministrazione;

5) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;

6) identificazione (collettiva o individuale, a seconda dei casi) degli animali sottoposti a sperimentazione e di quelli di controllo, indicando ad esempio specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;

7) una breve descrizione delle condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando il tipo e la quantità degli additivi eventualmente presenti nel mangime;

8) tutti i dati ricavati dalle osservazioni, tutte le informazioni sulla resa utile e tutti i risultati ottenuti (con relativi scarti medi e deviazioni standard); in caso di prove e misure effettuate su singoli animali è necessario fornire i dati individuali;

9) tutte le osservazioni e tutti i risultati delle prove siano essi favorevoli o sfavorevoli, con l'annotazione completa delle osservazioni e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva necessari per valutare il prodotto, devono inoltre essere indicati i metodi impiegati nonché il significato delle eventuali variazioni nei risultati;

10) l'incidenza sulla resa utile degli animali (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte e nella riproduzione);

11) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;

12) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali osservati;

13) insorgenza e decorso di tutte le malattie intercorrenti;

14) tutte le informazioni relative ai medicinali (diversi dalla specialità in esame) che sono stati somministrati precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata oppure durante il periodo di osservazione e indicazioni sulle interazioni rilevate;

15) discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

D. CONCLUSIONI GENERALI.

È necessario esporre le conclusioni generali su tutti i risultati delle prove e delle sperimentazioni svolte in conformità delle disposizioni contenute nelle parti 7 e 8. Tali conclusioni devono contenere una discussione obiettiva dei risultati ottenuti e devono condurre ad una conclusione sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica.

E. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.

Devono essere elencate in dettaglio tutte le indicazioni bibliografiche citate nel sommario di cui al paragrafo *A*.

AVVERTENZA:

Per ragioni di urgenza si omette la pubblicazione delle note al presente decreto legislativo, ai sensi dell'art. 8, comma 3, del regolamento di esecuzione del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione delle leggi, sulla emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con D.P.R. 14 marzo 1986, n. 217.

93G0082

FRANCESCO NIGRO, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(5651325) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

L. 2.800